

***LITERATURE REVIEW* : PENGARUH PEMBERIAN ZAT BESI (Fe)
TERHADAP KADAR *MALONDIALDEHYDE* (MDA) PADA ANEMIA
DEFISIENSI ZAT BESI**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kebidanan**



**Oleh:
Nelisa Fajar Nur Febriana
NIM. 175070600111013**

**PROGRAM STUDI SARJANA KEBIDANAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2021**

**LITERATURE REVIEW : PENGARUH PEMBERIAN ZAT BESI (Fe)
TERHADAP KADAR *MALONDIALDEHYDE* (MDA) PADA ANEMIA
DEFISIENSI ZAT BESI**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kebidanan**



**Oleh:
Nelisa Fajar Nur Febriana
NIM. 175070600111013**

**PROGRAM STUDI SARJANA KEBIDANAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2021**

HALAMAN PENGESAHAN

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

LITERATURE REVIEW : Pengaruh Pemberian Zat Besi (Fe) Terhadap Kadar

Malondialdehyde (MDA) Pada Anemia Defisiensi Besi

Oleh:

Nelisa Fajar Nur Febriana

175070600111013

Telah diuji pada:

Hari: Selasa

Tanggal: 15 Juni 2021

Dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji-I

Dr. dr. Dwi Yuni Nur Hidayati, M.Kes

NIP 196603231997032001

Menyetujui untuk diuji:

Pembimbing-I/Penguji-II,

Prof. Dr. dr. Nurdiana, M.Kes

NIP 195510151986032001

Pembimbing-II/Penguji-III

Nur Aini Retno H., S.ST., M.Keb

NIK 2018029003202001



Mengetahui,

Ketua Program Studi Sarjana Kebidanan

Liik Indahwati, S.ST., M.Keb

NIK 2016118303232001

Tugas akhir ini saya persembahkan
untuk ibu dan bapak tercinta yang
senantiasa melimpahkan cinta dan
kasih sayangnya untukku.

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nelisa Fajar Nur Febriana

NIM : 175070600111013

Program Studi: Program Studi Sarjana Kebidanan

Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tugas Akhir yang saya tulis ini benar-benar hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil-alihan tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan atau pikiran saya. Apabila di kemudian hari dapat dibuktikan bahwa Tugas Akhir ini adalah hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 08 Juni 2021

Yang membuat pernyataan



(Nelisa Fajar Nur Febriana)

NIM. 175070600111013

KATA PENGANTAR

Segala puji hanya bagi Allah SWT yang telah memberi petunjuk dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir dengan judul "*Literature Review* : Pengaruh Pemberian Zat Besi (Fe) Terhadap Kadar *Malondialdehyde* (MDA) Pada Anemia Defisiensi Zat Besi". Ketertarikan penulis akan topik ini didasari oleh banyaknya kejadian anemia di Indonesia.

Dengan selesainya Tugas Akhir ini, penulis mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada:

1. Prof. Dr. dr. Nurdiana, M.Kes. sebagai pembimbing pertama yang telah memberikan bantuan, yang dengan sabar membimbing untuk bisa menulis dengan baik, dan senantiasa memberi semangat, sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini.
2. Ibu Nur Aini Retno H,S.ST., M.Keb. sebagai pembimbing kedua yang dengan sabar telah membimbing penulisan dan analisis data, dan senantiasa memberi semangat, sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini.
3. Dr. dr. Dwi Yuni Nur Hidayati, M.Kes sebagai Ketua Tim Penguji Ujian Tugas Akhir yang telah memberikan masukan untuk menyempurnakan naskah Tugas Akhir.
4. Dr. dr. Wisnu Barlianto, M.Si., Med., SpA(K) dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah memberikan penulis kesempatan menuntut ilmu di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

5. Dr. dr. Bambang Rahardjo, Sp.OG (K), sebagai Ketua Jurusan Kebidanan yang telah memberikan bimbingan kepada penulis dalam menuntut ilmu di Jurusan Kebidanan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
6. Ibu Lilik Indahwati, S.ST., M.Keb. sebagai Ketua Program Studi Sarjana Kebidanan yang telah membimbing penulis dalam menuntut ilmu di Program Studi Sarjana Kebidanan di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
7. Segenap anggota Tim Pengelola Tugas Akhir PS Sarjana Kebidanan, yang telah membantu melancarkan urusan administrasi, sehingga penulis dapat melaksanakan Tugas Akhir dengan lancar.
8. Yang tercinta kedua orang tua atas segala pengertian, dan kasih sayangnya.
9. Teman-teman saya kelas A atas diskusi, saran, dan masukannya.
10. Diri sendiri atas semangat dan kerja keras dalam menyelesaikan Tugas Akhir ini.
11. Semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan Tugas Akhir ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Malang, 08 Juni 2021



Penulis

ABSTRAK

Febriana, Nelisa Fajar N. 2021. ***Literature Review: Pengaruh Pemberian Zat Besi (Fe) Terhadap Kadar Malondialdehyde (MDA) Pada Anemia Defisiensi Besi.*** Tugas Akhir, Program Studi Kebidanan, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Prof. Dr. dr. Nurdiana, M. Kes (2) Nur Aini Retno Hastuti, S.ST., M.Keb

Latar Belakang: Anemia merupakan salah satu masalah kesehatan di Indonesia. Prevalensi anemia di Indonesia sebesar 26,2%. Prevalensi anemia pada usia 15-24 tahun sebesar 84,6% dan usia 25-34 tahun sebesar 33,7%. Anemia dapat dicegah dengan pemberian zat besi (Fe). Namun, penggunaan zat besi yang tidak tepat dapat menyebabkan efek samping seperti mual, muntah dan peningkatan kadar oksidan di dalam tubuh. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efek zat besi terhadap stres oksidatif yang dilihat dari kadar *Malondialdehyde* (MDA) berdasarkan telaah jurnal. **Metode:** Penelitian ini menggunakan metode *literature review*. Sumber data yang digunakan adalah 10 jurnal internasional yang berasal dari database (*ProQuest, Research gate, PubMed, Google Scholar, dan Science Direct*) yang diterbitkan pada tahun 2011 hingga 2020. **Hasil:** Berdasarkan seluruh jurnal yang ditelaah, 8 dari 10 jurnal meneliti terkait pengaruh anemia dan suplementasi besi terhadap stres oksidatif dan 2 dari 10 jurnal hanya menunjukkan pengaruh zat besi terhadap stres oksidatif. Metode pemberian zat besi yang digunakan yaitu secara oral dan intravena. Subjek yang digunakan pada manusia maupun hewan coba. **Kesimpulan:** Berdasarkan telaah jurnal dapat diketahui bahwa kadar MDA sebagai penanda stres oksidatif pada anemia lebih tinggi dibandingkan non-anemia dan suplementasi besi secara berlebih dapat meningkatkan stres oksidatif.

Kata Kunci: Anemia, Zat besi (Fe), *Malondialdehyde* (MDA), Stres Oksidatif

ABSTRACT

Febriana, Nelisa Fajar N. 2021. ***Literature Review: Effect of Iron Administration (Fe) on Malondialdehyde (MDA) Levels In Iron Deficiency Anemia***. Final assignment, Bachelor of Midwifery Program, Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisor: (1) Prof. Dr. dr. Nurdiana, M. Kes (2) Nur Aini Retno Hastuti, S.ST., M.Keb

Background: Anemia is one of the health problems in Indonesia. The prevalence of anemia in Indonesia is 26.2%. The prevalence of anemia among those 15-24 years old is 84.6% and those 25-34 years old is 33.7%. Anemia can be prevented by the administration of iron (Fe). However, improper use of iron can cause side effects such as nausea, vomiting and increased levels of oxidants in the body. **Purpose:** The study aimed to analyze the effects of iron on oxidative stress as seen in Malondialdehyde (MDA) levels, based on a journal study. **Method:** This study used a literature review method. The data sources used were 10 international journals from databases (ProQuest, Research Gate, PubMed, Google Scholar, and Science Direct) published from 2011 to 2020. **Result:** Based on all journals studied, 8 out of 10 journals examined the effects of anemia and iron supplementation on oxidative stress and 2 out of 10 journals showed only the influence of iron on oxidative stress. The method of iron administration used was orally and intravenously. This Subjects used in humans and animals. **Conclusion:** Based on the journal study, it is known that MDA levels as a marker of oxidative stress in anemia are higher than non-anemia and iron supplementation can increase oxidative stress.

Keywords: Anemia, Iron (Fe), Malondialdehyde (MDA), Oxidative Stress

DAFTAR ISI

COVER.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN.....	iv
KATA PENGANTAR	iv
ABSTRAK.....	vii
<i>ABSTRACT</i>	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiii
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang Masalah.....	1
1.2 Pertanyaan Penelitian.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Akademis.....	4
1.4.2 Manfaat Praktis	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Anemia.....	5
2.1.1 Definisi.....	5
2.1.2 Jenis-jenis Anemia	5
2.1.3 Faktor-faktor yang berhubungan dengan anemia gizi	7
2.1.4 Dampak Anemia	11
2.2 Radikal Bebas.....	12
2.3 Stres Oksidatif	14

2.4 Zat Besi	15
2.4.1 Pengaruh Zat Besi terhadap stres oksidatif	17
BAB 3 METODE PENELITIAN	
3.1 Desain Penelitian	19
3.2 Jenis atau Metode Penelitian	19
3.3 Sumber Data	20
3.4 Prosedur Pengumpulan Literature.....	20
3.5 Analisis Kualitas Data.....	22
3.6 Sintesis Data	25
3.7 Jadwal Penelitian/Study Literature	33
BAB 4 HASIL ANALISIS DATA	35
4.1 Karakteristik Studi.....	35
4.2 Karakteristik Desain Penelitian	39
4.3 Karakteristik Intervensi.....	39
4.4 Analisis Hasil Studi	40
4.5 Analisis Sampel.....	42
4.6 Analisis Statistik	42
BAB 5 PEMBEHASAN	
5.1 Analisis Hubungan antara Anemia dan Stres Oksidatif	45
5.2 Analisis Pengaruh Pemberian Zat Besi terhadap Stres Oksidatif	47
BAB 6 KESIMPULAN DAN SARAN	
6.1 Kesimpulan	53
6.2 Saran.....	53
DAFTAR PUSTAKA	55

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Kerangka konsep Husaini.....	8

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Nilai Ambang Batas Pemeriksaan Hemoglobin.....	5
Tabel 3.1 Hasil Kualitas Penilaian.....	23
Tabel 3.2 Sintesis Data (PICOT).....	25
Tabel 3.3 Jadwal Penelitian.....	33
Tabel 4.1 Karakteristik Jurnal.....	36
Tabel 4.2 Desain Penelitian.....	39
Tabel 4.3 Karakteristik Subjek.....	39
Tabel 4.4 Karakteristik Zat Besi.....	40
Tabel 4.5 Analisis Sampel Penelitian.....	42
Tabel 4.6 Analisis Statistik Penelitian.....	42

DAFTAR SINGKATAN

ADB	: Anemia Defisiensi Besi
BBLR	: Berat Badan Lahir Rendah
FA	: <i>Folic Acid</i>
HPLC	: <i>High Performance Liquid Chromatography</i>
IPC	: <i>Iron Polymaltose Complex</i>
MDA	: Malondialdehyde
NTBI	: <i>Non-Transferrin Bound Iron</i>
PMN	: Polinuklear leucocytes
PUFA	: <i>Poly Unsaturated Fatty Acid</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
TBARS	: Tes <i>thiobarbituric acid-reactive substance</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Anemia merupakan salah satu masalah kesehatan di negara berkembang. Angka kejadian anemia cukup tinggi khususnya pada remaja dan ibu hamil. Prevalensi anemia pada remaja putri di negara berkembang sekitar 53,7% (WHO, 2018). Prevalensi anemia pada ibu hamil sebesar 48,9% (Kemenkes, 2019). Berdasarkan Riskesdas tahun 2018 prevalensi anemia pada usia 15-24 tahun sebesar 84,6% dan pada usia 25-34 tahun sebesar 33,7%.

Kejadian anemia pada remaja biasanya disebabkan karena menstruasi yang berlebih, kecukupan gizi yang kurang dan kebiasaan makan yang buruk (Adriani dan Wiratmadi, 2012). Anemia pada ibu hamil dapat disebabkan karena ibu sudah mengalami anemia sejak remaja, tidak memenuhi kecukupan gizi dan peningkatan penyerapan zat gizi selama kehamilan. Selain itu anemia pada kehamilan juga dapat disebabkan oleh jumlah kelahiran, jarak kelahiran yang terlalu dekat dan ketidakpatuhan minum zat besi yang diberikan selama kehamilan. Anemia pada bayi dan balita dapat disebabkan oleh keadaan ibu yang kekurangan zat besi selama kehamilan dan kehilangan banyak darah (WHO, 2011).

Anemia dapat menyebabkan berbagai gangguan kesehatan. Pada remaja bisa menyebabkan gangguan kesehatan seperti pertumbuhan terhambat, kebugaran menurun serta mudah mengalami infeksi sehingga bisa mengurangi produktivitas. Anemia pada ibu hamil dapat meningkatkan resiko kematian ibu dan anak, melahirkan bayi prematur dan bisa mempengaruhi pertumbuhan dan

perkembangan janin/bayi sejak dalam kandungan hingga setelah lahir. Anemia pada anak akan mengganggu pertumbuhan dan perkembangan. Selain itu anemia defisiensi zat besi bisa menyebabkan sejumlah kelainan biokimia yang diperantarai sel dengan meningkatnya kerentanan terhadap infeksi (Kemenkes, 2019).

Kondisi anemia defisiensi zat besi dapat dikaitkan dengan penurunan sistem pertahanan antioksidan yang menyebabkan oksidan mudah terbentuk di dalam eritrosit (Knutson, 2000). Dalam kondisi anemia berkurangnya kadar hemoglobin menyebabkan pertukaran oksigen di jaringan perifer terganggu dan akan menyebabkan hipoksia. Akibatnya akan memicu peningkatan radikal bebas. Radikal bebas yang terbentuk yaitu superoksida, hidroksil dan peroksil. Superoksida yang terbentuk akan mengakibatkan terjadinya peroksidasi lipid didalam eritrosit. Akibat terjadinya peroksidasi lipid ini menyebabkan kerusakan sel (hemolisis). Terjadinya peroksidasi lipid yang terus menerus menyebabkan stres oksidatif. Peroksidasi lipid ini terjadi secara terus menerus bisa menyebabkan anemia berat. Salah satu produk sampingan peroksidasi lipid yang bisa digunakan untuk menilai stres oksidatif yaitu kadar *Malondialdehyde* (MDA). MDA terbentuk akibat adanya reaksi radikal bebas dengan *Poly Unsaturated Fatty Acid* (PUFA) pada membran sel (Parwarta, 2016).

Untuk mengatasi anemia defisiensi zat besi pemerintah memiliki program pemberian zat besi pada balita, remaja dan ibu hamil. Program ini bertujuan untuk memenuhi kebutuhan zat besi pada remaja putri yang akan menjadi ibu dan diharapkan dapat menurunkan kejadian anemia pada ibu hamil, perdarahan saat persalinan, BBLR dan balita pendek menurun. Program pemerintah pada remaja ditujukan untuk remaja yang memiliki usia 11-18 tahun dan di salurkan

melalui sekolah (Kemenkes, 2016). Program pada ibu hamil yaitu pemberian tablet tambah darah minimal 90 tablet selama kehamilan. Namun, penggunaan zat besi memiliki efek samping, seperti mual, muntah, konstipasi, dan tinja berwarna gelap (Tjokroprawiro, 2015).

Suplementasi Fe dapat meningkatkan terjadinya peroksidasi lipid. Hal ini dapat terjadi karena Fe merupakan logam redoks-aktif yang mudah berubah antara *Ferrous* dan *Ferric*. Perpindahan tersebut melalui proses transfer elektron ke substansi biologis yang dapat mengkatalis reaksi yang dapat merusak sel (Liu Q, 2009). Hal ini ditemukan pada orang dewasa yang diberikan suplemen besi terutama pada ibu hamil. Penelitian yang dilakukan King; *et al* (2008) pemberian suplementasi pada wanita muda terjadi peningkatan peroksidasi lipid. Penelitian ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Tiwari; *et al* (2011), hasil dari penelitian tersebut yaitu setelah diberikan suplementasi besi pada wanita terjadi peningkatan peroksidasi lipid. Namun berbeda dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Kurtoglu; *et al* (2003) dan penelitian Khoshfetrat; *et al* (2013), hasil dari penelitian tersebut setelah diberikan suplementasi zat besi, kadar MDA justru semakin menurun. Oleh karena perbedaan dalam hasil penelitian yang dilakukan oleh peneliti terdahulu, sehingga penulis tertarik melakukan literature review terkait pengaruh pemberian suplementasi Fe terhadap kadar *malondialdehyde* (MDA) pada anemia.

1.2 Pertanyaan Penelitian

Apakah pemberian zat besi dapat meningkatkan kadar *Malondialdehyde* (MDA) pada anemia defisiensi zat besi?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis pengaruh zat besi terhadap kadar MDA pada anemia defisiensi zat besi

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengidentifikasi pengaruh pemberian zat besi terhadap kadar MDA pada anemia defisiensi zat besi
2. Mengidentifikasi kadar MDA sebelum dan sesudah pemberian zat besi

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademis

Hasil *literature review* ini diharapkan dapat menambah pengetahuan mengenai konsumsi zat besi yang berkaitan dengan peningkatan kadar MDA pada anemia defisiensi zat besi. Sebagai acuan peneliti selanjutnya mengenai pengaruh zat besi terhadap stres oksidatif.

1.4.2 Manfaat Praktis

Secara praktis hasil dari penelitian ini diharapkan mampu menambah daftar pustaka di perpustakaan sehingga dapat memberikan informasi mengenai pengaruh zat besi terhadap kadar *malondialdehyde* pada anemia bagi pembaca. Bagi masyarakat hasil *literature review* ini diharapkan mampu menambah wawasan terkait anemia dan zat besi serta stres oksidatif.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anemia

2.1.1 Definisi

Anemia merupakan suatu keadaan tubuh ketika kadar hemoglobin lebih rendah yang disebabkan karena rendahnya produksi sel darah merah dan Hb, meningkatnya kerusakan eritrosit, atau kehilangan darah yang berlebihan (Citrakesumasari, 2012). Anemia merupakan kondisi kurang darah yang ditandai dengan sel darah merah (kadar hemoglobin) yang rendah dan dibawah normal (Proverawati, 2011). Nilai ambang batas pemeriksaan hematokrit dan hemoglobin dapat dilihat pada tabel no. 1.

Tabel 2.1 Nilai Ambang Batas Pemeriksaan Hemoglobin dan Hematokrit

Kelompok Umur	Hemoglobin (g/dL)	Hematokrit (gr/L)
Anak usia 6 bulan – 2 tahun	<11,0	<0,33
Anak usia 5 - 11 tahun	<11,5	<0,34
Anak usia 12 – 14 tahun	<12,0	<0,36
Wanita tidak hamil	<12,0	<0,36
Wanita hamil	<11,0	<0,33
Pria dewasa	<13,0	<0,39

(WHO, 2010)

2.1.2 Jenis-jenis Anemia

2.1.2.1 Anemia Gizi

2.1.2.1.1 Anemia Gizi Besi

Anemia Gizi Besi merupakan anemia karena kekurangan pasokan zat besi (Fe), dimana Fe ini merupakan inti molekul hemoglobin sebagai unsur

utama sel darah merah. Anemia ini biasanya ditandai dengan menurunnya kadar hemoglobin di bawah nilai normal dan ukuran sel darah merah yang lebih kecil.

Menurut dr. Citrakesumasari anemia gizi besi ini terjadi melalui beberapa tingkatan, yaitu :

- a. Tingkatan pertama disebut “Anemia Kurang Besi Laten” yaitu keadaan cadangan zat besi berkurang di bawah normal tetapi besi di dalam sel darah dan jaringan masih normal
- b. Tingkatan kedua disebut “Anemia Kurang Besi Dini” yaitu keadaan penurunan cadangan zat besi terus berlangsung sampai habis atau hampir habis, namun besi dalam sel darah dan jaringan masih normal
- c. Tingkatan ketiga disebut “Anemia Kurang Besi Lanjut”, yaitu kelanjutan dari anemia kurang besi dini.
- d. Tingkatan keempat disebut “Kurang besi dalam jaringan” yaitu keadaan dimana setelah besi dalam jaringan berkurang.

2.1.2.1.2 Anemia Gizi vitamin B12

Fungsi vitamin B12 bersama-sama zat besi sebagai bahan pembentuk eritrosit. Karena perannya tersebut, defisiensi vitamin B12 bisa mengganggu pembentukan sel darah merah, sehingga jumlah sel darah merah berkurang dan terjadi anemia. Kekurangan vitamin B12 dapat terjadi karena gangguan dalam tubuh ataupun sebab dari luar.

2.1.2.2 Anemia Non-Gizi

2.1.2.2.1 Anemia Sel Sabit

Anemia sel sabit merupakan penyakit keturunan yang ditandai dengan sel darah merah yang berbentuk sabit, kaku, dan anemia hemolitik kronik. Hemoglobin dalam penyakit ini berbentuk abnormal, sehingga mengurangi

jumlah oksigen didalam sel dan menyebabkan bentuk sel menjadi seperti sel sabit, yang akan menyumbat dan merusak pembuluh darah terkecil, dan menyebabkan berkurangnya pasokan oksigen ke dalam sel.

2.1.2.2.2 Talasemia

Talasemia juga merupakan penyakit keturunan dimana terjadi gangguan pembentukan sel darah merah. Pada penderita talasemia karena eritositnya abnormal maka menyebabkan tubuh akan kekurangan oksigen.

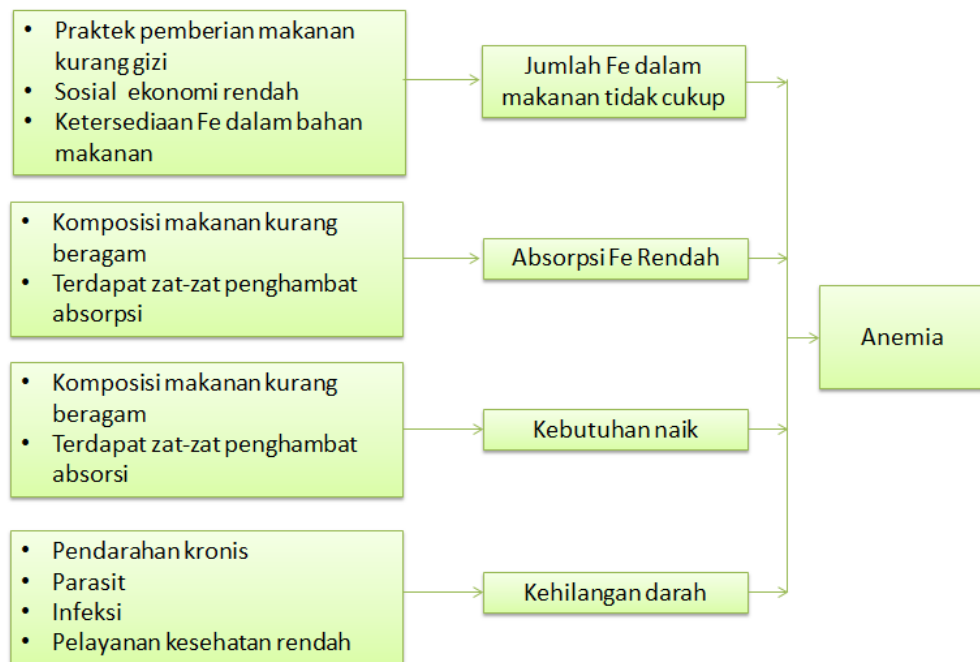
2.1.2.2.3 Anemia Aplastik

Anemia aplastik merupakan kelainan yang ditandai oleh pansitopenia pada darah tepi dan penurunan selularitas pada sumsum tulang belakang. Anemia jenis ini biasanya diakibatkan oleh radiasi dan paparan bahan kimia.

2.1.3 Faktor-faktor yang berhubungan dengan anemia gizi

2.1.3.1 Kerangka Konsep Husaini

Menurut kerangka konsep husaini, penyebab anemia dibedakan menjadi penyebab tidak langsung dan penyebab langsung. Penyebab anemia yaitu ketersediaan Fe dalam bahan makanan yang kurang, praktek pemberian makanan yang kurang gizi dan sosial ekonomi yang rendah yang mengakibatkan jumlah Fe dalam makanan tidak cukup sehingga terjadi anemia. Komposisi makanan yang kurang beragam dan terdapat zat-zat penghambat absorpsi yang mengakibatkan rendahnya absorpsi Fe dan terjadilah Anemia. Pertumbuhan fisik, Kehamilan dan menyusui yang menyebabkan kebutuhan naik sehingga terjadi anemia. Perdarahan kronis, adanya parasit didalam tubuh, infeksi dan pelayanan kesehatan yang rendah sehingga terjadi kehilangan darah yang mengakibatkan anemia (Husaini, 1989).



Gambar 2.1 Kerangka konsep Husaini

Sumber : Husaini, 1998

2.1.3.2 Teori Food Choice

Faktor individu yang mempengaruhi seseorang dalam pemilihan makanan yaitu:

1. Kognisi yang meliputi:
 - a. Sikap

Sikap seseorang dalam pemilihan makanan dapat bersifat positif maupun negatif. Sikap ini dapat bersumber dari nilai-nilai *affective* yang berasal dari lingkungan dimana manusia tumbuh. Kepercayaan makanan yang berkaitan pada nilai-nilai *cognitive* yaitu kualitas baik atau buruk dan menarik atau tidak menarik. Pemilihan merupakan proses psikomotor dalam memilih makanan sesuai dengan sikap dan kepercayaan.

b. Preferensi

Preferensi terhadap makanan merupakan kesukaan atau ketidaksukaan terhadap makanan yang akan berpengaruh terhadap konsumsi makanan tersebut.

c. Pengetahuan

Pendidikan seseorang dapat mempengaruhi pengetahuan gizinya. Tingkat pendidikan mempengaruhi pemilihan terhadap makanan yang akan dikonsumsi. Seseorang yang berpendidikan tinggi akan mengonsumsi makanan yang bernilai gizi tinggi, sehingga kebutuhan gizi dalam tubuhnya bisa terpenuhi.

d. Nilai

Pemilihan jenis makanan berdasarkan empat nilai yaitu rasa, status sosial, kesehatan, dan harga.

2. Skill atau Keterampilan

Keterampilan dalam pemilihan makanan terbentuk akibat proses panjang pengalaman masing-masing individu. Rendahnya keterampilan ini akan berdampak terhadap pola konsumsi yang akan mempengaruhi kondisi kesehatan.

3. Gaya Hidup

Perubahan gaya hidup seperti orang-orang yang lebih tertarik terhadap makanan siap saji juga mempengaruhi terhadap pemenuhan kebutuhan gizi

4. Biologi

Biologi ini meliputi gen, jenis kelamin dan umur juga akan mempengaruhi konsumsi makanan.

5. Lingkungan

Lingkungan yang meliputi pendapatan dan ras/etnik. Faktor pendapatan mempunyai peranan besar dalam pemenuhan makanan. Tingkat pendapatan merupakan faktor yang sangat menentukan kuantitas dan kualitas makanan. Menurut Suhardjo (2008), pada umumnya jika pendapatan baik maka jumlah dan jenis pangan juga akan membaik.

Diwilayah Indonesia ada keyakinan bahwa wanita yang sedang hamil tidak boleh makan makanan seperti lele, udang dan telur. Setelah melahirkan ada kepercayaan untuk tidak makan daging maupun ikan. Hal ini akan berdampak dalam kebutuhan gizi wanita tersebut.

2.1.3.3 Faktor Defisiensi Anemia Gizi menurut Citrakesumasari (2012)

2.1.3.3.1 Diet

- a) Rendahnya kadar zat besi dalam makanan
- b) Rendahnya bioavalibititas zat besi dalam makanan
- c) Kurangnya jumlah zat besi akibat peningkatan kebutuhan zat besi
- d) Kekurangan zat gizi yang berkaitan dengan metabolisme zat besi

2.1.3.3.2 Siklus Kehidupan

- a) Kehamilan
- b) Perdarahan yang berlebih akibat menstruasi
- c) Peningkatan kebutuhan zat besi yang berkaitan dengan pertumbuhan

2.1.3.3.3 Penyakit

Penyakit seperti kecacingan, wasir, ulkus peptikum dan penyakit gastrointestinal akan menyebabkan kehilangan darah yang kronis. Selain itu, adanya gangguan pada proses penyerapan zat besi, diare kronis dan faktor genetik juga menyebabkan anemia defisiensi besi.

2.1.3.3.4 Akibat Rendahnya Status Social Ekonomi

- a) Kerawanan Pangan
- b) Kurangnya akses ke pelayanan kesehatan
- c) Rendahnya sanitasi lingkungan

2.1.3.3.5 Genetik

- a) Penyakit sel sabit
- b) Penyakit thalassemia

2.1.4 Dampak Anemia

2.1.4.1 Anak

Anemia gizi besi yang terjadi pada anak-anak akan mengganggu pertumbuhan dan perkembangan anak tersebut. Akibatnya anak akan menjadi lemah dan rentan terkena infeksi karena pertahanan tubuhnya menurun. Anak akan menjadi malas, cepat lelah, dan sulit berkonsentrasi dalam belajar. Hal ini akan mempengaruhi kecerdasan dan daya tangkap anak.

2.1.4.2 Remaja

Seperti halnya anemia pada anak, anemia pada remaja juga mempunyai dampak yang merugikan bagi pertumbuhan dan perkembangan, penurunan daya tahan tubuh, penurunan konsentrasi, penurunan kemampuan belajar yang akan berakibat pada penurunan prestasi di sekolah.

2.1.4.3 Dewasa

Anemia gizi besi pada dewasa akan berpengaruh terhadap menurunnya produktivitas kerja. Kurangnya zat besi akan menyebabkan cepat lelah dan lesu sehingga produktivitas kerja menurun.

2.2 Radikal Bebas

Radikal bebas merupakan molekul yang tidak stabil dengan atom yang pada orbit terluarnya memiliki satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan. Molekul yang tidak memiliki pasangan menjadi tidak stabil dan radikal, molekul yang tidak memiliki pasangan ini akan merebut elektron dari molekul lain. Akibat perbuatan tersebut menyebabkan destruktif bagi molekul lain yang elektronnya dirampas (Sadikin, 2008). Reaksi ini terjadi secara terus-menerus akibat dari molekul dari radikal bebas yang mencari pasangan. Sifat reaktivitas yang tinggi mengakibatkan radikal bebas mudah menarik elektron dan mengubah molekul menjadi radikal bebas baru dan terjadi reaksi rantai. Reaksi rantai ini akan berhenti jika radikal bebas diredam oleh antioksidan (Yuslianti, 2018).

Radikal bebas turunan oksigen seperti superoksida, hidroksil, peroksil dan hidrogen peroksida. Radikal bebas yang paling banyak dalam tubuh yaitu superoksida. Superoksida akan dirubah menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2). Hidrogen Peroksida ini akan diubah menjadi radikal hidroksil yang akan menyebabkan terjadinya peroksidasi lemak pada membran sel sehingga sel mengalami kerusakan. Jika dibiarkan terus menerus akan menimbulkan stress oksidatif (Pawarta, 2016). Dalam kondisi anemia pertahanan terhadap radikal bebas menurun sehingga menyebabkan kenaikan radikal bebas di dalam tubuh. Selain itu, akibat dari menurunnya kadar hemoglobin juga menyebabkan peningkatan radikal bebas yang memicu stres oksidatif (El-Azab; *et al*, 2008).

Penggunaan zat besi secara berlebih juga memicu meningkatnya radikal bebas di dalam tubuh. Hal ini dikarenakan zat besi mudah berpindah dari Fe^{2+} menjadi Fe^{3+} yang bisa mengkatalis berbagai reaksi dan merusak dalam sel (Liu Q, 2009).

Secara umum menurut Papas (dalam Yuslianti, 2018) proses pembentukan radikal bebas di dalam tubuh melalui tahap:

a. Inisiasi

Tahap inisiasi ini merupakan tahap pertama dalam pembentukan radikal bebas. Pada tahap ini, radikal bebas menyerang lipid sehingga membentuk radikal lipid. Radikal lipid selanjutnya bereaksi dengan oksigen yang akan membentuk radikal lipid peroksil. Radikal lipid peroksil mengambil molekul hidrogen dengan menyerang molekul lain untuk membentuk lipid hidroperoksida.

b. Tahap propagasi

Tahap propagasi merupakan tahap terbentuknya radikal baru. Pada tahap ini terjadi pemanjangan rantai radikal yang melanjutkan rangkaian proses oksidasi kedua sehingga menyebar dan satu molekul dari tahap inisiasi dapat menyebabkan oksidasi banyak molekul.

c. Tahap terminasi

Tahap terminasi merupakan tahap perubahan radikal bebas menjadi stabil dan tidak reaktif.

2.3 Stres Oksidatif

Stres oksidatif merupakan keadaan dimana kadar prooksidan melebihi antioksidan. Dalam kondisi tubuh yang sehat prooksidan ini akan dihambat oleh antioksidan tubuh sendiri. Namun, dalam kondisi anemia pertahanan antioksidan di dalam tubuh menurun, sehingga tubuh tidak mampu meredam prooksidan. Sehingga terjadi peningkatan radikal bebas. Radikal bebas ini beresiko menyerang molekul di dalam tubuh. Molekul yang rusak bisa mengakibatkan kerusakan dan/atau kematian sel (Devasagayam, 2004).

Stres oksidatif timbul akibat radikal bebas yang dihasilkan lebih tinggi daripada yang dibuang oleh sistem pertahanan (antioksidan). Radikal bebas dapat menyebabkan reaksi peroksidasi lipid yang berantai. Radikal lipid akan bereaksi dengan oksigen membentuk radikal peroksil. Radikal peroksil ini yang menyebabkan reaksi berantai dan mengubah *polyunsaturated fatty acid* (PUFA) menjadi lipid hidroperoksida. Lipid hidroperoksida memiliki sifat yang tidak stabil dan mudah diurai menjadi produk sekunder seperti *malondialdehyde*. Peroksidasi lipid yang terjadi akan mengganggu integritas membran sel yang lebih lanjut dan menyebabkan perubahan struktur membran sel. Peroksidasi lipid merupakan reaksi berantai terus-menerus selama stres oksidatif (Yuslianti, 2018).

Malondialdehyde merupakan senyawa organik produk sampingan dari metabolisme lipid didalam tubuh. *Malondialdehyde* merupakan senyawa yang sangat reaktif. *Malondialdehyde* merupakan produk akhir dari peroksidasi lipid. (Nur Samsu, 2018). *Malondialdehyde* terbentuk akibat dari penguraian lipid hidroperoksida yang sifatnya tidak stabil. *Malondialdehyde* digunakan sebagai penanda kerusakan sel akibat stres oksidatif (Yuslianti, 2018).

Pengukuran kadar *malondialdehyde* (MDA) serum dapat dilakukan dengan berbagai cara, seperti:

1. Tes *thiobarbituric acid-reactive substance* (TBARS)

Tes ini merupakan reaksi spektrofotometrik sederhana. Reaksi ini dilakukan pada pH 2-3. Tes *thiobarbituric acid-reactive substance* (TBARS) memberikan warna pink-chromogen yang dapat dilihat secara spektrofotometrik. Dalam pengukuran menggunakan metode ini dapat diukur baik di plasma, jaringan maupun urin (Koning, 2002).

2. Pengukuran kadar *malondialdehyde* (MDA) serum bebas dengan metode *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC)

Metode ini merupakan metode pengukuran kadar MDA serum yang paling sensitif dan spesifik. *Malondialdehyde* (MDA) bukan produk yang spesifik dari proses peroksidasi lipid yang dapat menimbulkan positif palsu, dan dalam metode ini dapat meningkatkan spesifisitas pada pemeriksaan kadar *Malondialdehyde* (MDA) serum (Groto, 2009).

2.4 Zat Besi

Zat Besi (Fe) merupakan mineral yang diperlukan untuk membentuk hemoglobin dan mioglobin di dalam tubuh. Zat besi memiliki berbagai fungsi di dalam tubuh yaitu sebagai pengangkut oksigen dari paru-paru ke jaringan tubuh, sebagai alat angkut elektron ke tubuh dan sebagai bagian penting berbagai reaksi enzim di dalam tubuh. Zat besi juga merupakan unsur runtuhan yang paling penting bagi manusia. Fe terdapat dalam eritrosit sebagai molekul hemoglobin. Fe pada tubuh manusia berasal dari 3 sumber yaitu hasil hemolisis, penyimpanan dalam tubuh dan absorpsi dari pencernaan. Sekitar 23-35 mg zat

besi yang terdapat dalam tubuh merupakan hasil dari hemolisis (Merryana, 2016).

Proses penyerapan zat besi meliputi:

- a. Besi dalam bentuk Fe^{2+} maupun Fe^{3+} mengalami proses pencernaan
- b. Fe^{3+} larut dalam lambung kemudian diikat oleh gastroferin dan direduksi menjadi Fe^{2+}
- c. Fe^{2+} dioksidasi menjadi Fe^{3+} . Fe^{2+} berikatan dengan apoferritin yang kemudian menjadi ferritin, Fe^{2+} dibebaskan ke dalam plasma darah.
- d. Fe^{2+} dioksidasi menjadi Fe^{3+} di dalam plasma darah kemudian berikatan dengan transferrin
- e. Fe^{2+} diangkut oleh transferrin ke dalam susmsum tulang untuk membentuk hemoglobin
- f. Fe^{2+} diangkut oleh transferrin ke tempat penyimpanan zat besi kemudian dioksidasi menjadi Fe^{3+} . Fe^{3+} + apoferitin menjadi ferittin dan disimpan.

(Merryana, 2016)

Pemberian zat besi selain sebagai pengobatan anemia juga memiliki efek samping meningkatkan kadar *malondialdehyde* (MDA). Hal ini dikarenakan besi merupakan logam transisi redoks-aktif yang dapat berubah dengan mudah antara ferrous (Fe^{2+}) dan ferric (Fe^{3+}). Perpindahan tersebut melalui proses transfer elektron ke substansi biologis yang mengkatalis reaksi yang dapat merusak sel (Liu Q, 2009).

2.4.1 Pengaruh Zat Besi terhadap stres oksidatif

Zat besi merupakan elemen penting dalam tubuh untuk mempertahankan homeostasis. Kondisi kelebihan dan kekurangan zat besi dalam tubuh merupakan kondisi umum yang dialami oleh manusia. Kondisi ini karena zat besi merupakan sumber besi utama dalam tubuh yang bisa didaur ulang dari simpanan besi dalam tubuh terutama dari hati dan sel darah merah yang sudah tua. Namun ekskresi zat besi kurang diatur daripada absorpsinya, hal inilah yang menyebabkan kelebihan zat besi di dalam tubuh. Kelebihan zat besi dalam tubuh dapat menyebabkan toksisitas dan kematian sel akibat terbentuknya radikal bebas dan peroksidasi lipid (Imam; *et al*, 2017).

Besi merupakan molekul yang berpotensi beracun karena dapat menyumbangkan dan menerima elektron. Besi dapat mengkatalisasi pembentukan radikal bebas dari *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang melalui reduksi H_2O_2 oleh satu elektron yang menghasilkan hidrogen hidroksil (Reaksi Fenton) yang akhirnya menyebabkan kerusakan pada struktur sel. Besi bebas tidak sepenuhnya tidak terikat karena kebanyakan dari besi membentuk ikatan peptida karboksilat dan/atau fosfat (Laurent; *et al*, 2014).

ROS terbentuk dari hasil proses metabolisme normal. Tubuh manusia dilengkapi dengan mekanisme detoksifikasi yang mengatur ROS dan memperbaiki kerusakan yang diakibatkan oleh ROS. Jika ROS tidak dinetralkan akan merusak protein, lipid, asam nukleat dan komponen seluler lainnya yang mendasari terjadinya penyakit. Komponen sel yang telah teroksidasi dapat berkontribusi pada kerusakan oksidatif komponen lain. Besi bebas yang berkontribusi dalam kerusakan sel ini (Imam; *et al*, 2017).

Anemia defisiensi besi dapat disebabkan oleh berbagai hal seperti kehilangan darah, kekurangan nutrisi, kurangnya asupan besi, dan adanya penghambatan asupan besi. Selain itu penyakit yang mempengaruhi lapisan usus juga dapat menyebabkan ADB (Tsai; *et al*, 2014). Stres oksidatif tidak selalu disebabkan oleh anemia defisiensi zat besi, stres oksidatif muncul sebagai komordibitas. Hal ini karena kondisi yang menyebabkan anemia defisiensi zat besi juga dapat menyebabkan meningkatnya stres oksidatif. Kondisi tersebut misalnya selama peradangan tubuh cenderung menyerap zat besi yang lebih sedikit untuk menghilangkan adanya peradangan (Schmidt, 2015). Selain itu kondisi hipoksia akibat anemia juga dapat memperburuk stres oksidatif melalui perubahan prooksidan, termasuk perubahan metabolisme sel, peningkatan metabolisme katekolamin dan peningkatan aktivitas leukosit sehingga menyebabkan peningkatan radikal bebas (Cassat, 2013). Suplementasi zat besi sebagai penanggulangan kekurangan zat besi yang dapat membangun simpanan zat besi untuk memproduksi hemoglobin. Namun, dalam penggunaannya juga harus diperhatikan agar menurunkan stres oksidatif dan bukan menaikkan stres oksidatif (Grune, 2000).

Suplementasi besi berpotensi menjadi racun akibat pembentukan radikal bebas melalui reaksi Fenton. Efek negatif dari kelebihan zat besi terlihat ketika ikatan kompleks besi menjadi ikatan jenuh. Kelebihan zat besi dalam darah akan menumpuk di jaringan ketika protein transferin yang tersedia sudah jenuh. Zat besi yang labil dalam sirkulasi darah dapat menyebabkan kerusakan pada organ (Imam; *et al*, 2017). Penanganan kelebihan zat besi sangat penting untuk mengembalikan kadar zat besi yang normal sehingga dapat memperbaiki efek samping (Fibach E, 2008).

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode *Literature Review*. *Literature review* adalah salah satu metode penelitian yang dilakukan dengan cara mengumpulkan dan menganalisis penelitian yang telah dilakukan oleh peneliti terdahulu. Metode ini bertujuan untuk mengungkapkan teori-teori yang relevan dengan permasalahan yang diteliti sebagai bahan rujukan dalam pembahasan hasil penelitian. Penelitian dengan metode ini dimulai dengan penelusuran pustaka yang sesuai dengan subjek penelitian yang bertujuan untuk mengumpulkan informasi. Setelah itu, membaca, memahami, mengkritik dan mereview literature dari berbagai sumber (jurnal). *Literature review* berisi ulasan, rangkuman dan pemikiran penulis terkait beberapa pustaka terkait pengaruh zat besi terhadap kadar MDA pada anemia.

3.2 Jenis atau Metode Penelitian

Jenis dan metode yang digunakan dalam *literature review* atau tinjauan pustaka yang nantinya akan dirangkum dalam bentuk paper yaitu *literature review*. *Literature review* merupakan penelitian dengan menganalisis data yang telah diperoleh dari penelitian terdahulu.

3.3 Sumber Data

Data yang digunakan dalam penelitian ini merupakan data sekunder. Data sekunder merupakan data yang diperoleh bukan melalui pengamatan langsung. Data sekunder diperoleh dari hasil penelitian yang telah dilakukan oleh para peneliti terdahulu. Sumber data sekunder dalam penelitian ini berupa jurnal internasional berkenaan dengan pengaruh zat besi terhadap stres oksidatif yang dilihat dari kadar MDA pada anemia.

3.3.1 Kriteria Pemelihan

Literature yang digunakan dapat berupa jurnal internasional maupun jurnal nasional dengan tahun publikasi maksimal 10 tahun terakhir.

a. Kriteria Inklusi

1. Jangka waktu publikasi 10 tahun terakhir mulai dari tahun 2011 hingga tahun 2020
2. Menggunakan bahasa Inggris
3. Subjek pada jurnal manusia maupun hewan coba
4. Jurnal original dan tersedia dalam *Full text*
5. Tema jurnal terkait pengaruh pemberian zat besi terhadap stres oksidatif (dilihat dari MDA)

b. Kriteria Eksklusi

1. Jurnal masuk dalam jurnal predator
2. Menggunakan desain penelitian *literature review*

3.4 Prosedur Pengumpulan Literature

Data yang digunakan dalam penelitian ini merupakan data yang telah diterbitkan dalam jurnal internasional. Dalam melakukan pencarian jurnal yang dipublikasikan peneliti menggunakan database *ProQuest*, *Research gate*,

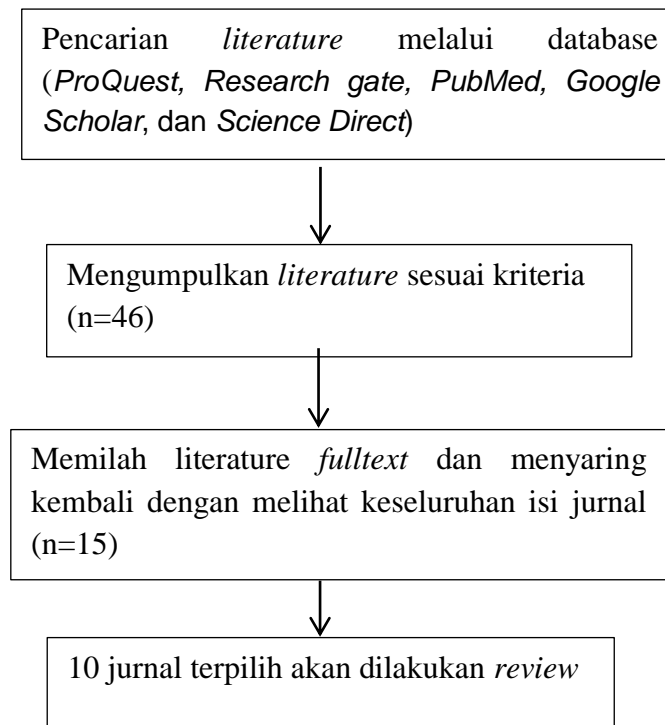
PubMed, Google Scholar, dan Science Direct dengan menggunakan kata kunci *iron supplementation, MDA levels, Iron deficiency anemia* dan anemia.

Proses pengumpulan data dilakukan melalui penyaringan berdasarkan kriteria-kriteria yang telah ditentukan dari setiap jurnal yang diambil. Kriteria-kriteria yang dimaksud seperti:

1. Tahun dari sumber literatur yang diambil mulai dari tahun 2011 hingga tahun 2020, kesesuaian *keyword* dan kesesuaian hasil dengan pembahasan
2. Strategi dalam pencarian literatur menggunakan situs jurnal yang sudah terindeks
3. Melakukan pencarian jurnal yang tersedia secara *full text*
4. Melakukan penilaian jurnal sesuai dengan pertanyaan kualitas jurnal

3.4.1 Alur pencarian data

Dalam penelitian ini data yang digunakan mencakup kata kunci pengaruh zat besi terhadap kadar MDA model anemia dengan sumber penyedia jurnal seperti *ProQuest, Research gate, PubMed, Google Scholar, dan Science Direct*. Menggunakan pencarian lanjutan (*advance search*) untuk membatasi hasil jurnal. Alur pencarian data dijelaskan dalam bagan berikut:



3.5 Analisis Kualitas Data

Pertanyaan analisis kualitas penilaian yaitu :

Quality Assesment 1 (QA 1) : “Apakah jurnal diterbitkan pada tahun 2011-2020?”

Quality Assesment 2 (QA2) : “Apakah populasi pada jurnal mengalami anemia?”

Quality Assesment 3 (QA3) : “Apakah pada jurnal terdapat intervensi pemberian zat besi?”

Quality Assesment 4 (QA4) : “Apakah pada jurnal dijelaskan terkait pengaruh intervensi yang diberikan dengan Kadar MDA?”

1. Y (Ya) : Jika dapat menjawab pertanyaan diatas
2. T (Tidak) : Jika tidak dapat menjawab pertanyaan diatas

Tabel 3.1 Hasil Kualitas Penilaian

NO	PENULIS	JUDUL	TAHUN	QA1	QA2	QA3	QA4	Hasil
1	J.E Toblli, G. Cao, L. Oliveri, M. Angerosa	Effect of Iron deficiency anemia and its treatment with Iron Polymaltose Complex in Pregnant rats, their fetusen and placentas: Oxidative Stress Markers and Pregnancy Outcome	2012	Y	Y	Y	Y	V
2	Juan Ma & Xiaosha Wen & Fengfeng Mo & Xiaoli Wang & Zhilei Shen & Min Li	Effects of Different Doses and Duration of Iron Supplementation Curing Iron Deficiency Anemia: an Experimental Study	2014	Y	Y	Y	Y	V
3	Altun D, Kurekci A, Gursel O, Hacıhamdioglu D, Kurt I, Aydın A, Özcan O	<i>Malondialdehyde</i> , Antioxidant Enzymes, and Renal Tubular Functions in Children with Iron Deficiency or Iron-Deficiency Anemia	2014	Y	Y	Y	Y	V
4	Mohamed S. El-Shimi & Rania A. El-Farrash & Eman A. Ismail & A. El-Safty & Ahmed S. Nada & Omayma A. El-Gamel & Yomna M. Salem & Sara M. Shoukry	Renal functional and structural integrity in infants with iron deficiency anemia: relation to oxidative stress and response to iron therapy	2015	Y	Y	Y	Y	V
5	Zeeba Zaka-ur-Rab, Mohammad Adnan, Syed Moiz Ahmad, Najmul Islam	Effect of oral iron on markers of oxidative stress and antioxidant status in children with iron deficiency anemia	2016	Y	Y	Y	Y	V

6	Tomas Merono, Carolane Dauteuille, Walter Teztlafl, Maximiliano Martín, Eliana Botta, Marie Lhomme, María Soledad Saez, Patricia Sorroche, Laura Boero, Jorge Arbelbide, M. John Chapman, Anatol Kontush, Fernando Brites	Oxidative stress, HDL, functionality and effects of intravenous iron administration in women with iron deficiency anemia	2016	Y	Y	Y	Y	V
7	Sanaa S Aly, Hanan M Fayed, Samar S Ahmed, Ahmed H Abdella, Abdel-Aziz E Tamam, Nadia A Mohmmed	Effect of oral iron (ferrous versus ferric) supplementation on oxidative stress and antioxidant	2016	Y	Y	Y	Y	V
8	Marwan Jalambo, Norimah Karim, Ihab Naser, Razinah Sharif	Effect of Iron Supplementation and Nutrition Educated on Hemoglobin, Ferritin and Oxidative Stress in Iron-deficient Female Adolescents in Palestine: Randomized Control Trial	2018	Y	Y	Y	Y	V
9	Olivia Marie Jacob, Shashi Kant, Partha Haldar, Ravneet Kaur, Vatsla Dadhwal, Shyam Prakash	Intravenous Iron Sucrose and Change in Hemoglobin, Ferritin, and Oxidative Stress Markers among Moderately Anemic Pregnant women Attending a Secondary Care Level Hospital in Northern India	2020	Y	Y	Y	Y	V

10	Suryapriya Rajendran Zachariah Bobby, Syed Habeebullah and Sajini Elizabeth Jacob	Differences in the response to iron supplementation on oxidative stress, inflammation, and hematological parameters in nonanemic and anemic pregnant women	2020	Y	Y	Y	Y	V
----	--	--	------	---	---	---	---	---

3.6 Sintesis Data

Tabel 3.2 Sintesis Data (PICOT)

<i>Journal Biography</i>	<i>Population</i>	<i>Intervention</i>	<i>Comparison</i>	<i>Outcome</i>	<i>Time</i>
Effect of Iron deficiency anemia and its treatment with Iron Polymaltose Complex in Pregnant rats, their fetuses and placentas: Oxidative Stress Markers and Pregnancy Outcome Author: J.E Toblli; <i>et al</i>	Populasi pada penelitian ini yaitu sebanyak 24 tikus bunting yang dibagi menjadi 3 kelompok (setiap kelompok 8 tikus). 8 tikus sebagai kelompok non anemia yang tidak diobati sebagai kelompok kontrol, 8 tikus anemia yang tidak diobati (kelompok anemia), dan 8 tikus anemia yang diobati (kelompok IPC/FA)	Intervensi hanya diberikan pada kelompok IPC/FA. Sebanyak 8 tikus bunting diberikan IPC sebanyak 2mg/kg + 7 mg asam folat/kgbb setiap hari	<ul style="list-style-type: none"> • 8 tikus bunting diberikan IPC sebanyak 2mg/kg ditambahkan 7 mikrogram asam folat/kgbb setiap hari sebagai kelompok perlakuan • 8 tikus anemia dan 8 tikus normal tidak diberikan intervensi apapun sebagai kelompok kontrol 	Hasil dari penelitian ini membuktikan bahwa secara signifikan anemia defisiensi besi meningkatkan stres oksidatif (organ dan plasenta) nilai $p < 0.01$. Tidak ada perbedaan yang signifikan kadar MDA antara kelompok intervensi dengan kelompok kontrol ($p > 0.05$)	Penelitian ini dimulai pada tahun 2008

Effects of Different Doses and Duration of Iron Supplementation on Curing Iron Deficiency Anemia:an Experimental Study Author: Juan Ma; et al	112 tikus jantan dengan berat 140 +- 10 g, setelah 7 hari dipilih secara acak 16 tikus untuk dijadikan model anemia. Tikus yang tersisa dijadikan kelompok kontrol dan dibagi menjadi 5 kelompok, meliputi <i>normal control</i> (NC, <i>n</i> = 20), <i>low-iron diet control</i> (LC, <i>n</i> =16), <i>normal doses of iron group</i> (NI, <i>n</i> =20), <i>middle dose of iron group</i> (MI, <i>n</i> =20) dan <i>high dose of iron group</i> (HI, <i>n</i> =20). Setiap kelompok dibagi menjadi 2 sub kelompok yaitu kelompok 2 minggu sebanyak 8 dan kelompok 4 Minggu sebanyak 8. 4 hewan dari masing-masing kelompok digunakan untuk menentukan	Selama pengobatan tikus LC grup menerima salin sebanyak 1 ml secara oral, MI mendapatkan 4,8 mg per 100 g iron dextran, HI 9,6 mg per 100 g iron dekstran. Kelompok NC dan NI diberikan 2,4 mg iron dextran Subgrup 2W dan 4W masing-masing diintervensi selama 14 dan 28 hari	Dosis dan lama pemberian zat besi. Dosis: LC: saline 1 ml/ (100g/bb) secara oral NC dan NI: 2,4 mg/(100g/bb) iron dextran MI: 4.8 mg/(100g/bb) iro dextran HI: 9,6 mg/(100g/bb) iron dextran Setiap grup dibagi menjadi 2 subgrup yaitu 2W (lama pemberian 2 minggu) dan 4W (lama pemberian 4 minggu)	<ul style="list-style-type: none"> • Hasilnya setelah diintervensi selama 2 minggu pada kelompok LC terjadi peningkatan kadar MDA walaupun secara statistik tidak signifikan dibandingkan dengan kelompok NC ($p > 0.05$) • Perbandingan antara NC dan NI dengan MI dan HI pada kelompok MI dan HI terjadi peningkatan kadar MDA ($p < 0.001$) secara signifikan. • Setelah 4 Minggu kadar MDA pada kelompok LC, MI dan HI terjadi peningkatan kadar MDA yang lebih signifikan jika dibandingkan dengan kelompok NC dan NI ($p < 0.001$). <p>Kadar MDA pada kelompok HI lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok MI ($p < 0.001$).</p>
--	--	--	---	--

	penyerapan zat besi. Sehingga kelompok ADB berjumlah 8 dan kelompok kontrol berjumlah 8.				
Renal functional and structural integrity in infants with iron deficiency anemia: relation to oxidative stress and response to iron therapy Author: Mohamed S. El-Shimi; <i>et al</i>	50 bayi dengan anemia defisiensi besi dan 50 bayi normal sebagai kelompok kontrol. 50 bayi anemia defisiensi besi terdiri dari 38 laki-laki dan 12 perempuan yang direkrut dari RSA Ain Shams University. Kelompok kontrol direkrut dari bayi yang melakukan vaksinasi di poli awat jalan. Kelompok kontrol terdiri dari 36 bayi laki-laki dan 14 bayi perempuan.	50 Pasien dengan anemia defisiensi besi diberikan zat besi peroral dengan dosis 6mg/kg selama 3 bulan sesuai dengan pedoman pengobatan anemia defisiensi besi. Di <i>follow up</i> setelah pengobatan untuk melihat anemia, adanya infeksi dan perubahan Hb dan profil besi.	50 anak anemia diberikan zat besi sebanyak 6 mg/bb selama 3 bulan sebagai kelompok intervensi dan 50 anak yang tidak mengalami ADB tidak diberikan pengobatan sebagai kelompok kontrol. Dibandingkan setelah dan sebelum pemberian zat besi	Hasil dari penelitian ini yaitu anak dengan ADB sebelum dilakukan intervensi memiliki kadar TAC, besi dan magnesium lebih rendah dan memiliki kadar MDA yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol dengan nilai $p < 0.005$. Setelah diberikan zat besi peroral pada kelompok anemia secara signifikan mengalami peningkatan Hb ($p = 0.001$) dan kadar feritin ($p = 0.005$) dan mengalami penurunan MDA ($p < 0.001$).	Penelitian ini pada tahun 2015
<i>Malondialdehyde, Antioxidant Enzymes, and Renal Tubular Functions in Children with Iron</i>	Anak berusia 6 bulan hingga 15 tahun yang mengalami defisiensi besi atau anemia	Intervensi kelompok anemia defisiensi besi diberikan zat besi	Kelompok kontrol terdiri dari 38 anak sehat (22 laki-laki dan 16 perempuan)	• Tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok anemia defisiensi besi dan kelompok kontrol sebelum	Dilakukan pada tahun 2014

Deficiency or Iron-Deficiency Anemia Author: Altun D; <i>et al</i>	defisiensi besi. 30 anak mengalami ADB terdiri dari 18 laki-laki dan 12 perempuan. 32 anak mengalami defisiensi besi terdiri dari 19 laki-laki dan 13 perempuan. Kelompok kontrol terdiri dari 38 anak sehat yang terdiri dari 22 laki-laki dan 16 perempuan	peroral dengan dosis 4 mg per kg per hari selama 12 minggu. Kelompok defisiensi besi diberikan Fe dengan dosis 4 mg per kilo per hari selama satu minggu	Perbandingan antara kelompok kontrol dan kelompok intervensi (sebelum dan sesudah) Perbandingan kadar MDA pada kelompok defisiensi besi dan kelompok anemia (sebelum dan sesudah)	dilakukan intervensi ($p>0.05$) namun setelah dilakukan intervensi kadar MDA pada kelompok anemia defisiensi besi secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol dan kelompok defisiensi besi ($p<0.05$). <ul style="list-style-type: none"> • Sebelum dilakukan intervensi kadar MDA pada kelompok defisiensi besi tidak ada perbedaan secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p>0.05$) dan setelah intervensi terjadi peningkatan MDA secara signifikan ($p<0.05$). • Setelah dilakukan intervensi pada kelompok anemia defisiensi besi dan kelompok defisiensi besi terjadi peningkatan kadar MDA secara signifikan ($p<0.05$) • Sebelum dilakukan intervensi kadar MDA pada kelompok anemia lebih tinggi dibandingkan dengan
---	--	--	---	--

				kelompok defisiensi besi ($p < 0.005$).	
Effect of oral iron on markers of oxidative stress and antioxidant status in children with iron deficiency anemia Author : Zeeba Zaka-ur-Rab; <i>et al</i>	Populasi pada penelitian : 67 anak dengan anemia defisiensi besi dan 31 anak sehat sebagai kelompok kontrol	Intervensi yang dilakukan pada anak anemia yaitu pertama diberikan albendazole sebagai obat cacing kemudian diberikan zat besi oral untuk mengatasi anemia selama 8 minggu	Anak yang mengalami anemia diberikan zat besi oral 6 mg/kgbb selama 8 minggu dibandingkan dengan anak sehat yang tidak diberikan intervensi apapun.	Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa sebelum dilakukan intervensi kadar antioksidan lebih rendah dan kadar MDA lebih tinggi pada kelompok anemia dibandingkan kelompok kontrol. Setelah dilakukan intervensi selama 8 minggu pada kelompok anemia didapatkan penurunan kadar MDA secara signifikan	Penelitian ini dilakukan dari 2009 hingga 2011
Effect of Iron Supplementation and Nutrition Educated on Hemoglobin, Ferritin and Oxidative Stress in Iron-deficient Female Adolescents in Palestine: Randomized Control Trial Author: Marwan Jalambo; <i>et al</i>	131 remaja perempuan yang berusia 15-19 tahun dengan defisiensi besi dan dibagi menjadi 3 kelompok.	- Kelompok A (suplementasi besi) : 45 Remaja diberikan 200 mg ferrous fumarat 1x seminggu selama 3 bulan - Kelompok B (suplementasi besi diikuti dengan edukasi gizi) : 44 Remaja diberikan suplementasi besi 1x seminggu dan diikuti dengan sesi edukasi 9x (1,5 jam/sesi) selama 3 bulan	Kelompok C (Kontrol): 42 Remaja dengan Anemia yang tidak diberikan pengobatan apapun (setelah selesai penelitian, remaja tersebut diberikan zat besi dan 2x edukasi gizi) dibandingkan dengan kelompok A yang diberikan zat besi dan kelompok B yang diberikan zat besi serta mendapatkan edukasi terkait gizi	Hasil dari penelitian ini yaitu kadar MDA pada kelompok B lebih tinggi dibandingkan kelompok A dan C, namun secara statistik perbedaan tersebut tidak signifikan ($p=0.58$). Setelah diberikan intervensi selama 3 bulan pada kelompok A dan B, kadar MDA meningkat sedangkan pada kelompok C tidak terjadi perubahan. setelah 3 bulan $p=0.437$ dan nilai p setelah 6 bulan $p=0.186$ yang berarti kurang signifikan. Setelah 6 bulan terjadi penurunan kadar MDA pada	Penelitian ini dilakukan dari 25 Oktober 2015 hingga 25 April 2016.

kelompok B (SD=35.33)					
Setelah 3 bulan intervensi dihentikan, namun tetap dipantau selama 3 selanjutnya					
Oxidative stress, HDL, functionality and effects of intravenous iron administration in women with iron deficiency anemia Author: Tomas Merono; <i>et al</i>	18 wanita dengan anemia defisiensi besi sebagai kelompok intervensi dan 18 wanita sehat sebagai kelompok kontrol. Kelompok kontrol diambil dari rumah sakit pusat yang sama sebagai pasien pemeriksaan medis umum.	Penelitian ini merupakan penelitian case control pada 18 pasien anemia dan 18 pasien normal, setelah 72 jam sebanyak 16 pasien anemia di <i>follow up</i> setelah di injeksi zat besi.	18 wanita anemia (yang di <i>follow up</i> hanya 16) diberikan zat besi ebagai kelompok intervensi dibandingkan dengan 18 wanita sehat yang tidak diberikan paparan sebagai kelompok kontrol	Hasil dari penelitian ini kadar MDA pada anemia lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol namun secara statistik tidak signifikan (nilai $p=0,638$) Pemberian zat besi dapat menurunkan kadar MDA	2015
Intravenous Iron Sucrose and Change in Hemoglobin, Ferritin, and Oxidative Stress Markers among Moderately Anemic Pregnant women Attending a Secondary Care Level Hospital in	66 wanita yang mendapat pemberian zat besi secara intravena namun hanya 45 yang di <i>follow up</i> pada trimester 2 hingga ke 3. 45 orang ini termasuk kelompok kontrol dan kelompok yang di intervensi	66 wanita diberikan 300 mg zat besi per 300 ml ns selama 30 hingga 45 menit secara iv namun hanya 45 yang di <i>follow up</i>	Perbandingan kadar MDA awal sebelum intervensi pemberian zat besi dan setelah intervensi zat besi	Setelah dilakukan intervensi terjadi penurunan kadar MDA namun secara statistik tidak signifikan ($p=0,867$)	Penelitian dilakukan pada bulan mei 2016 hingga januari 2017.

Northern India					
Author: Olivia Marie Jacob; <i>et al</i>					
Effect of oral iron (ferrous versus ferric) supplementation on oxidative stress and antioxidant	30 subjek hamil sehat dan 50 subjek hamil dan mengalami anemia. subjek hamil dengan UK 20-36 minggu diambil dari RS universitas Qena.	Intervensi pada penelitian ini kelompok anemia ($n=50$) dibagi menjadi kelompok 2a dan 2b, dengan rincian sebagai berikut: 2a: 25 ibu hamil anemia diberikan 100 mg zat besi 2x sehari 2b: 25 ibu hamil anemia diberikan 200 mg Ferric hydroxide-IP C 1x sehari	1. Grup 1 meliputi 50 ibu hamil anemia sebelum diberikan zat besi, yang kemudian dibagi menjadi grup 2a dan 2b 2. Grup 2a terdiri dari 25 ibu hamil anemia yang diberi 100 mg zat besi 2x sehari 3. Grup 2b terdiri dari 25 ibu hamil anemia yang diberikan 200 mg Ferric hydroxide-IP C 1x sehari 4. Grup 3 terdiri dari 30 ibu hamil tidak anemia ($Hb > 11$ g/dl) sebagai kelompok kontrol	Hasil dari penelitian ini pada kelompok anemia memiliki kadar MDA yang tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol dengan nilai $p < 0.001$ (sangat signifikan) Kadar MDA pada kelompok anemia setelah intervensi lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol dengan nilai $p < 0.001$ (sangat signifikan) Kadar MDA setelah pemberian zat besi mengalami penurunan dibandingkan sebelum intervensi dengan nilai $p < 0.001$ (sangat signifikan)	Penelitian ini selama 1 tahun, dimulai pada bulan Januari 2014 hingga Desember 2014
Differences in the response to iron supplementation on oxidative stress,	80 ibu hamil dengan UK 12 minggu (akhir TM 1) yang terdiri dari 40 bumil normal	• Ibu hamil normal diberikan zat besi (ferrous sulfate) 200 mg	Perbandingan antara kelompok intervensi dengan kelompok kontrol	1. Sebelum pemberian zat besi kadar MDA pada kelompok anemia lebih tinggi dibandingkan dengan	Penelitian ini dimulai pada tahun 2012. Dari UK 12

inflammation, and hematological parameters in nonanemic and anemic pregnant women	(tidak anemia) yang memiliki kadar Hb >11 g/dl dan 40 ibu hamil anemia dengan kadar Hb <10 g/dl	dilanjutkan pemberian zat besi 60 mg, asam folat 5 mg, tablet vitcal 625 mg dan vitamin D3 123 IU masing-masing 1 x sehari	yaitu dosis pemberian zat besi lanjutan. Pada kelompok anemia diberikan zat besi 60 mg 2x sehari (120mg/hari), sedangkan pada kelompok normal diberikan zat besi 60 mg 1x sehari	kelompok normal dengan nilai p <0.05 (signifikan)	minggu hingga 28 minggu
Author: Suryapriya Rajendran; <i>et al</i>		<ul style="list-style-type: none"> Ibu hamil anemia diberikan zat besi (ferrous sulfate) 200 mg dilanjutkan pemberian zat besi 60 mg 2x sehari (120 mg/hari), asam folat 5 mg, tablet vitcal 625 mg dan vitamin D3 123 IU masing-masing 1 x sehari 		2. Setelah pemberian zat besi kadar MDA pada kelompok normal meningkat dengan nilai p <0.5 (signifikan) 3. Setelah pemberian zat besi pada kadar MDA pada kelompok anemia mengalami peningkatan secara signifikan (p value <0.05) 4. Setelah pemberian zat besi peningkatan kadar MDA pada kelompok kontrol lebih spesifik dibandingkan dengan kelompok anemia (p value <0.05)	

3.7 Jadwal Penelitian/Study Literature

Tabel 3.3 Jadwal Penelitian

No	Jadwal Kegiatan	Waktu Studi <i>Literatur</i> (Tahun 2020-2021)																																															
		Jun i		Juli				Agustus				Sept				Okt				Nov				Des				Jan				Feb				Maret				April				Mei				Juni	
		3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2								
1.	Pengajuan judul (perubahan judul menjadi literature review)																																																
2.	Penyusunan proposal TA																																																
3.	Pengumpulan artikel ilmiah a. Analisis kualitas data b. Sintesis data																																																
4.	<i>Desk evaluation</i>																																																
5.	Revisi proposal TA																																																

BAB 4

HASIL ANALISIS DATA

4.1 Karakteristik Studi

Karakteristik studi berisi tentang ringkasan-ringkasan pokok hasil analisis data. *Literatur review* ini menggunakan 10 jurnal internasional dari tahun 2011 hingga tahun 2020 dengan topik pengaruh zat besi terhadap kadar *malondialdehyde* pada anemia. Secara keseluruhan tujuan dari jurnal-jurnal yang digunakan adalah terkait pengaruh suplementasi zat besi pada anemia terhadap stres oksidatif yang dilihat dari kadar MDA. Subjek dari literature yang digunakan bervariasi terdiri dari manusia dan hewan coba. Desain penelitian dari literature yang digunakan terdiri dari observasional dan eksperimental. Jenis dan dosis zat besi yang digunakan juga bervariasi. Negara penelitian serta penerbit jurnal juga bervariasi. Hasil penelitian dari jurnal yang digunakan juga terdapat perbedaan. Karakteristik jurnal dijelaskan pada tabel 4 berikut ini:

Tabel 4.1 Karakteristik Jurnal

No	Judul	Publisher	Author	Publisher Year	Country	Study Design
1	Effect of Iron deficiency anemia and its treatment with Iron Polymaltose Complex in Pregnant rats, their fetusen and placentas: Oxidative Stress Markers and Pregnancy Outcome	Elsevier	J.E Toblli, G. Cao; <i>et al</i>	2012	Argentina	Experimental
2	Effects of Different Doses and Duration of Iron Supplementation Curing Iron Deficiency Anemia: an Experimental Study	Springer	Juan Ma; <i>et al</i>	2014	China	Eksperimental
3	<i>Malondialdehyde</i> , Antioxidant Enzymes, and Renal Tubular Functions in Children with Iron Deficiency or Iron-Deficiency Anemia	Springer	Altun D, Kurekci A; <i>et al</i>	2014	New York	Eksperimental
4	Renal functional and structural integrity in infants with iron	Springer	Mohamed S. El-Shimi; <i>et al</i>	2015	Egypt	Prospektif (Kohort)

	deficiency anemia: relation to oxidative stress and response to iron therapy					
5	Effect of oral iron on markers of oxidative stress and antioxidant status in children with iron deficiency anemia	Journal of clinical diagnostic research	Zeeba Zaka-ur-Rab; <i>et al</i>	2016	India	Prospektif (kohort)
6	Oxidative stress, HDL, functionality and effects of intravenous iron administration in women with iron deficiency anemia	Elsevier	Tomas Merono; <i>et al</i>	2016	Argentina	Observational <ul style="list-style-type: none"> • Case control • Cohort
7	Effect of oral iron (ferrous versus ferric) supplementation on oxidative stress and antioxidant status in pregnant women with iron deficiency: <i>controlled trial</i>	The Egyptian Journal of Haematology	Sanaa S Aly; <i>et al</i>	2016	Egypt	<i>Clinical Trial Study</i>
8	Effect of Iron Supplementation and Nutrition Educated on Hemoglobin, Ferritin and Oxidative Stress in Iron-	EMHJ	Marwan Jalambo; <i>et al</i>	2018	Palestina	<i>Randomized control trial</i>

	deficient Female Adolescents in Palestine: Randomized Control Trial						
9	Intravenous Iron Sucrose and Change in Hemoglobin, Ferritin, and Oxidative Stress Markers among Moderately Anemic Pregnant women Attending a Secondary Care Level Hospital in Northern India	Indian journal of public health	Olivia Marie Jacob; <i>et al</i>	2020	India	Observational	
10	Differences in the response to iron supplementation on oxidative stress, inflammation, and hematological parameters in non-anemic and anemic pregnant women	The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine	Suryapriya Rajendran; <i>et al</i>	2020	India	Cross sectional	

4.2 Karakteristik Desain Penelitian

Tabel 4.2 Desain Penelitian

Metode	N	Prosentase
Observasional	5	50%
Eksperimental	5	50%
TOTAL	10	100%

Desain penelitian pada literatur yang digunakan yaitu sebanyak 5 jurnal menggunakan desain observasional dan 5 jurnal menggunakan desain eksperimental. Desain observasional yang digunakan yaitu *case control*, *cross-sectional* dan kohort sedangkan untuk desain eksperimental yang digunakan meliputi *Randomized control trial*, *clinical trial study*, dan *pre-post eksperimental*. Terdapat 1 jurnal yang menggunakan desain penelitian *case control* dan kohort.

4.3 Karakteristik Intervensi

Tabel 4.3 Karakteristik Subjek

Subjek		N	Prosentase
Manusia		8	80%
Bayi	1		
Bayi, Anak-anak, remaja	1		
Anak-anak	1		
Wanita hamil	3		
Remaja Putri	2		
Hewan coba		2	20%
Tikus	2		
TOTAL		10	100%

Subjek penelitian dari literatur yang digunakan bervariasi terdiri dari manusia dan hewan coba. Delapan jurnal yang menggunakan manusia sebagai subjek terdiri dari 1 jurnal dengan subjek bayi, 1 jurnal dengan subjek anak-anak, 1 jurnal dengan subjek bayi, anak-anak dan remaja (6 bulan-15 tahun), 3 jurnal dengan subjek wanita hamil, dan 2 jurnal dengan subjek remaja putri. Sehingga dapat disimpulkan 8 penelitian dilakukan pada manusia secara langsung dan 2 penelitian dilakukan pada hewan coba.

Tabel 4.4 Karakteristik Zat Besi

Jenis	N	Prosentase
Per Oral	8	80%
Injeksi Intravena	2	20%
Total	10	100%

Berdasarkan metode pemberian zat besi sebanyak 8 jurnal menggunakan zat besi peroral dan 2 jurnal menggunakan zat besi secara intravena. Selain menggunakan zat besi, beberapa literatur juga mengkombinasikan dengan asam folat dan juga mengkombinasikan pemberian zat besi dengan edukasi nutrisi.

4.4 Analisis Hasil Studi

Pemilihan jurnal dilakukan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan. Kriteria yang dimaksud meliputi jurnal berbahasa Inggris dan berindeks internasional, rentang tahun 2011 hingga 2020, database jurnal terpercaya, dan jurnal tidak masuk ke dalam list jurnal predator. Secara keseluruhan jurnal yang digunakan memiliki topik yang sama yaitu pengaruh zat besi terhadap stres oksidatif (berdasarkan kadar MDA) pada anemia. Namun terkait populasi, intervensi dan hasil pada setiap jurnal bervariasi.

Populasi pada literatur yang telah dipilih bervariasi meliputi manusia maupun hewan coba. Populasi pada penelitian Toblli; *et al* (2012) menggunakan tikus bunting yang dibagi menjadi 3 kelompok (setiap kelompok 8 tikus) yaitu kelompok non-anemia yang tidak diintervensi sebagai kelompok kontrol, kelompok anemia yang tidak diobati dan kelompok anemia yang diberi IPC dan asam folat. Penelitian Juan Ma (2014) menggunakan tikus jantan yang dibagi menjadi beberapa kelompok. Populasi penelitian Altun (2014) terdiri dari bayi yang berusia lebih dari 6 bulan hingga remaja 15 tahun. Marwan (2018) menggunakan remaja perempuan yang berusia 15 hingga 19 tahun yang dibagi menjadi 3 kelompok. Populasi pada penelitian Tomas; *et al* (2016) terdiri dari 18 wanita anemia defisiensi besi dan 18 wanita sehat. Penelitian yang dilakukan El-Shimi; *et al* (2015) yaitu bayi yang mengalami anemia yang diberikan zat besi peroral 6 mg/kg selama 3 bulan sebagai kelompok intervensi dan bayii normal sebagai kelompok kontrol. Penelitian Sanaa; *et al* (2016) pada 30 wanita hamil sehat sebagai kelompok kontrol dan 50 ibu hamil anemia yang dibagi dalam 2 kelompok intervensi yang diberikan zat besi dengan dosis yang berbeda. Penelitian Olivia Marie; *et al* (2020) pada wanita hamil anemia sebanyak 45 yang dibagi menjadi kelompok kontrol dan kelompok intervensi zat besi secara IV. Penelitian Rajendran; *et al* (2020) pada ibu hamil anemia dan ibu hamil tidak anemia.

Hasil dari jurnal-jurnal yang telah dipilih terdapat perbedaan terkait kadar MDA sebelum dan setelah pemberian zat besi. Secara keseluruhan kadar MDA pada anemia lebih tinggi dibandingkan dengan non-anemia (J.E Toblli 2012; Mohamed S. El-Shimi 2015; Zeeba 2016; Sanaa 2016; Rajendran 2020) namun berbeda dengan penelitian lain yang menyatakan bahwa tidak ada perbedaan

kadar MDA pada anemia dan non-anemia (Juan Ma 2014; Altun 2014). Kadar MDA mengalami penurunan setelah pemberian zat besi (El-Shimi; *et al*, 2015; Sanaa S Aly; *et al*, 2016; Jacob; *et al*, 2020; Zeeba; *et al*, 2016; Mereno; *et al*, 2016) tetapi penelitian lain menyatakan bahwa kadar MDA setelah pemberian zat besi mengalami peningkatan (Juan Ma; *et al*, 2014; Altun D; *et al*, 2014; Jalambo; *et al*, 2018; Rejendran; *et al*, 2020).

4.5 Analisis Sampel

Tabel 4.5 Analisis Sampel Penelitian

No.	Analisis Sampel Penelitian	Jumlah	Prosentase
1	Purposive sampling	6	60%
2	Total sampling	2	20%
3	Stratified random sampling	1	10%
Jumlah		10	100%

Analisis sampel pada *literature* yang digunakan terdiri dari *purposive sampling*, *total sampling* dan *stratified random sampling*. Sebanyak 60% dari *literature* menggunakan teknik *purposive sampling*, 20% menggunakan teknik *total sampling*, dan 10% menggunakan teknik *stratified random sampling*.

4.6 Analisis Statistik

Tabel 4.6 Analisis Statistik Penelitian

No.	Analisis Statistik Penelitian	Jumlah	Prosentase
1	Paired t-test	4	40%
2	Anova	3	30%
3	Kruskal-Wallis test	1	10%
4	Chi-Square	1	10%

5	Spearman correlation test	1	10%
Jumlah		10	100%

Analisis statistik yang digunakan pada 10 jurnal yang digunakan meliputi *Paired t-test*, *anova*, *Kruskal-wallis test*, *chi square* dan *spearman correlation test*. Berdasarkan analisis statistik sebanyak 40% jurnal yang digunakan menggunakan *Paired t-test* dan 30% menggunakan analisis ANOVA.

BAB 5

PEMBAHASAN

Anemia merupakan kondisi kadar hemoglobin yang rendah ($<11,6$). Kondisi anemia dapat meningkatkan kerentanan terhadap terjadinya stres oksidatif. Peningkatan stres oksidatif berhubungan secara signifikan dengan tingkat keparahan anemia. Selain itu, penggunaan zat besi sebagai pengobatan anemia juga memiliki pengaruh terhadap peningkatan peroksidasi lipid yang dapat memicu terjadinya stres oksidatif yang ditandai dengan tingginya kadar MDA. Hal ini terjadi karena selama suplementasi zat besi akan memperbaiki hemoglobin dan sebagian akan tersimpan sebagai feritin. Semakin lama suplementasi maka kapasitas penyimpanan akan penuh dan besi akan diubah menjadi besi bebas yang dapat meningkatkan ROS.

Dari 10 jurnal yang menjadi sampel pada penelitian ini, terdapat 8 jurnal yang meneliti perbedaan stres oksidatif pada anemia dan non-anemia (J.E Tobli; *et al*, 2012; Altun D; *et al*, 2014; El-Shimi; *et al*, 2015; Merono; *et al*, 2016; Sanaa S Aly; *et al*, 2016; Zeeba; *et al*, 2016; Jalambo; *et al*, 2018; Rejendran; *et al*, 2020). Dari 8 jurnal terdapat 7 jurnal yang menghasilkan bahwa kadar MDA pada anemia lebih tinggi dibandingkan dengan non anemia (J.E Tobli; *et al*, 2012; El-Shimi; *et al*, 2015; Merono; *et al*, 2016; Sanaa S Aly; *et al*, 2016; Zeeba; *et al*, 2016; Jalambo; *et al*, 2018; Rejendran; *et al*, 2020) dan hanya 1 jurnal yang menghasilkan bahwa kadar MDA pada anemia maupun non anemia tidak ada perbedaan (Altun D; *et al*, 2014). Semua jurnal yang menjadi sampel penelitian meneliti terkait perbedaan kadar MDA sebelum dan setelah suplementasi besi.

Terdapat 4 jurnal yang menghasilkan peningkatan kadar MDA setelah suplementasi zat besi (Juan Ma; *et al*, 2014; Altun D; *et al*, 2014; Jalambo; *et al*, 2018; Rejendran; *et al*, 2020). Terdapat 5 jurnal yang menghasilkan penurunan kadar MDA pasca suplementasi besi (El-Shimi; *et al*, 2015; Sanaa S Aly; *et al*, 2016; Jacob; *et al*, 2020; Zeeba; *et al*, 2016; Mereno; *et al*, 2016). Terdapat 1 jurnal yang menghasilkan tidak ada perbedaan kadar MDA sebelum dan sesudah diberikan zat besi (J.E Tobli; *et al*, 2016).

Sampel yang digunakan pada *literature* terdiri dari manusia dan hewan coba (tikus). Sebanyak 2 jurnal menggunakan hewan coba sebagai sampel (J.E Tobli; *et al*, 2012; Juan Ma; *et al*, 2014) dan sebanyak 8 jurnal menggunakan manusia sebagai sampel (Altun D; *et al*, 2014; El-Shimi; *et al*, 2015; Sanaa S Aly; *et al*, 2016; Jacob; *et al*, 2020; Zeeba; *et al*, 2016; Mereno; *et al*, 2016; Jalambo; *et al*, 2018; Rejendran; *et al*, 2020). Jurnal yang menggunakan sampel hewan coba, menyebutkan untuk membuat hewan menjadi anemia diberikan intervensi inhalasi eter (Juan Ma; *et al*, 2014) dan diberikan makanan rendah zat besi (J.E Tobli; *et al*, 2012). Terdapat perbedaan zat besi yang digunakan pada literatur yang digunakan. Perbedaan sampel dan zat besi yang digunakan kemungkinan yang menyebabkan perbedaan hasil akhir kadar MDA pasca suplementasi besi.

5.1 Analisis Hubungan antara Anemia dan Stres Oksidatif

Anemia defisiensi zat besi dapat dikaitkan dengan terjadinya stres oksidatif. Stres oksidatif terjadi akibat ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan yang ditandai dengan peningkatan peroksidasi lipid. Ketidakseimbangan tersebut juga diakibatkan karena penurunan sistem pertahanan antioksidan. Peningkatan peroksidasi lipid pada anemia telah ditemukan oleh peneliti-peneliti terdahulu terjadi pada manusia maupun pada

hewan coba (tikus). Pada ibu hamil yang mengalami anemia juga ditemukan peningkatan peroksidasi lipid pada plasenta yang bisa mempengaruhi janin (Tobli; *et al*, 2012).

Ibu hamil dengan anemia memiliki kadar MDA yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan ibu hamil non-anemia. Hal ini terjadi karena peningkatan peroksidasi lipid dan penurunan aktivitas zat besi yang membutuhkan enzim antioksidan (Rejendran, 2020). Penelitian yang dilakukan oleh Sanaa (2020) menemukan peningkatan kadar MDA pada kondisi anemia. Penelitian ini juga didukung oleh penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh El-Shimi (2015).

Pada kondisi anemia defisiensi zat besi terjadi penurunan jumlah sel darah merah. Proses ini akan berulang semakin lama akan menyebabkan peningkatan potensi stres oksidatif, peningkatan kekuatan membran dan penurunan deformabilitas. Jumlah sel darah merah yang sedikit juga akan menyebabkan penurunan konsumsi oksigen oleh jaringan dan tekanan parsial menurun. Hipoksia pada jaringan dan penurunan oksigenasi sel darah merah akan meningkatkan laju autoksidasi hemoglobin yang akan menghasilkan methemoglobin dan superoksida. Superoksida merupakan salah satu radikal bebas yang bisa menyebabkan peningkatan peroksidasi lipid dan terjadi stres oksidatif (Hebert; *et al*, 2004). Selain kadar MDA yang meningkat defisiensi zat besi juga menyebabkan penurunan antioksidan (Zeeba, 2016). Hal ini disebabkan karena dalam mempertahankan fungsi antioksidan tubuh membutuhkan kadar zat besi yang memadai (Merino, 2016).

Stres oksidatif dapat menyebabkan kerusakan pada ibu maupun janin, meningkatkan resiko kelahiran prematur, meningkatkan resiko BBLR, dan meningkatkan resiko preeklamsia (Tobli, J E, 2012). Selain itu stres oksidatif

juga dapat mengakibatkan penurunan umur eritrosit, gangguan haid seperti amenore, kerusakan pada organ (jantung dan hati), dan kelainan pada sistem endokrin (Maldi, 2014).

Berbeda dengan penelitian-penelitian tersebut, hasil penelitian yang dilakukan oleh Altun (2014) bahwa tidak terdapat perbedaan kadar MDA yang signifikan antara kelompok anemia dan kelompok kontrol. Hasil penelitian ini membuktikan bahwa didalam tubuh terdapat penyeimbangan sistem antioksidan untuk menyeimbangkan oksidan dan antioksidan sehingga tidak terjadi peningkatan radikal bebas.

5.2 Analisis Pengaruh Pemberian Zat Besi terhadap Stres Oksidatif

Stres oksidatif merupakan kondisi ketidakseimbangan oksidan dan antioksidan di dalam tubuh. Zat besi merupakan mikronutrien yang berfungsi untuk mensintesis mioglobin dan hemoglobin yang berperan sebagai pengangkut oksigen di dalam darah. Di dalam tubuh zat besi akan berikatan dengan glikoprotein golongan serum globulin beta 1 yang disebut transferin. Namun dalam kondisi zat besi yang berlebih transferin akan menjadi jenuh dan membentuk *Non-Transferin Bound Iron* (NTBI). Suplementasi besi selain mampu meningkatkan kadar hemoglobin pada penderita anemia juga dapat menginisiasi terjadinya peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid dapat diinisiasi melalui 2 jalur yaitu melalui katalisis proses pembentukan radikal hidroksil (OH) melalui reaksi *Haber Weiss* atau melalui reaksi langsung dengan oksigen yang membentuk kompleks besi-oksigen seperti iron feril ($\text{Fe}^{2+} -\text{OH}$, $\text{Fe}^{4+} -\text{OH}$) atau ion perferil ($\text{Fe}^{2+} -\text{O}_2$, $\text{Fe}^{3+} -\text{O}_2$). Senyawa-senyawa tersebut mampu menginisiasi terjadinya oksidasi oleh radikal bebas (Raharjo, 2018).

Zat besi sebagai unsur transisi memiliki peran penting dalam reaksi oksidasi reduksi tubuh. Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa defisiensi besi maupun kelebihan zat besi dapat merusak sistem antioksidan di dalam tubuh sehingga bisa menyebabkan stres oksidatif.

Suplementasi zat besi dalam dosis normal selama 2 minggu dapat meningkatkan kadar Hb dan memperbaiki kerusakan oksidatif pada kondisi anemia defisiensi zat besi ringan dan suplementasi zat besi dosis tinggi selama 4 minggu dapat menyebabkan kelebihan zat besi di dalam tubuh. Kelebihan zat besi memiliki resiko yang lebih tinggi menyebabkan stres oksidatif dibandingkan dengan kekurangan zat besi (Juan Ma, 2014). Efek dari zat besi dipengaruhi oleh beberapa kondisi seperti durasi, jenis dan dosis zat besi serta usia.

Setelah pemberian suplementasi besi pada remaja wanita dengan defisiensi zat besi atau anemia defisiensi zat besi dengan dosis 200 mg ferrous fumarate sekali seminggu selama 3 bulan ditemukan peningkatan kadar MDA. Setelah 6 bulan terjadi penurunan kadar MDA (Jalambo, 2018). Suplementasi besi secara efektif meningkatkan kadar hemoglobin tetapi juga meningkatkan kadar MDA pada wanita anemia. Penelitian lain yang dilakukan oleh Tiwari; *et al* (2011) yang dilakukan pada wanita anemia berusia 20 hingga 40 tahun yang diberikan ferrous sulphate 100 mg dan 500 µg asam folat 1x sehari selama 100 hari juga mengalami peningkatan kadar MDA. Peningkatan kadar MDA ini juga ditemukan pada anak-anak yang berusia 6 bulan hingga 15 tahun setelah mengkonsumsi zat besi oral dengan dosis 4 mg/kg/hari selama 12 minggu pada ADB dan 8 minggu pada defisiensi besi mengalami peningkatan kadar MDA. Penelitian ini menunjukkan bahwa peningkatan kadar MDA pada defisiensi besi memerlukan waktu yang lebih cepat dibandingkan dengan ADB (Altun; *et al*,

2014). Peningkatan kadar MDA ini disebabkan oleh jumlah zat besi yang menumpuk. Kelebihan zat besi akan memacu peningkatan spesies oksigen reaktif (ROS) yang bisa menjadi racun dan menyebabkan stress oxidative. Stress oksidatif ditandai dengan adanya peningkatan peroksidasi lipid yang menghasilkan *malondialdehyde* (MDA). MDA merupakan hasil peroksidasi lipid yang digunakan sebagai indikator stres oksidatif.

Suplementasi besi pada anak-anak dengan anemia tidak meningkatkan stres oksidatif. Peningkatan stres oksidatif setelah suplementasi besi hanya ditemukan pada orang dewasa (King SM *et al*, 2008). Ibu hamil yang tidak mengalami anemia setelah diberikan suplementasi besi mengalami peningkatan stres oksidatif (Rejendran, 2020). Hal ini terjadi karena pada kehamilan mengalami peningkatan kerentanan terhadap terjadinya stres oksidatif. Pada kehamilan terjadi peningkatan konsumsi oksigen. Selain itu pada kehamilan juga terdapat mitokondria pada plasenta yang bisa merangsang pembentukan ROS (Lia, 2016). Selain itu, pada kehamilan terjadi peningkatan jumlah polinuklear leucocytes (PMN). PMN dapat memicu peningkatan ion superoksida yang bisa menyebabkan stres oksidatif. Pada kondisi hamil stres oksidatif dapat menginisiasi ekspresi reseptor sitokin dalam plasenta, sel otot polos, endotel vaskular dan sintotroblas. Akibat keterkaitan dengan ion logam dapat menyebabkan peningkatan radikal bebas melalui reaksi Haber-Weiss.

Penelitian lain menemukan bahwa setelah pemberian zat besi kadar MDA menurun. Anemia pada kehamilan menyebabkan kadar MDA mengalami peningkatan selain itu kadar TAC (antioksidan) juga mengalami penurunan. Setelah diberikan suplementasi besi kompleks (III) atau IPC selama 2 bulan kadar MDA mengalami penurunan (Sanaa *et al*, 2016). Penelitian Jacob (2017) pasca

suplementasi besi IPC pada wanita hamil terjadi penurunan kadar MDA. Penelitian tersebut sama dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Aycicek (2013). Setelah dilakukan pemberian zat besi selama 8 minggu kadar MDA mengalami penurunan, walaupun masih tetap tinggi jika dibandingkan dengan kadar MDA pada wanita non anemia. Hal ini dikarenakan dalam waktu 8 minggu suplementasi besi belum bisa menyeimbangkan oksidan dan aktioksidan seperti pada non-anemia (Zeeba, 2016). Selain itu, zat besi trivalen (IPC) lebih signifikan meningkatkan kadar hemoglobin dan menurunkan transferin namun lebih rendah meningkatkan kadar penyimpanan besi (feritin) jika dibandingkan dengan zat besi divalen. Hal ini juga yang menyebabkan pasca suplementasi zat besi trivalen lebih rendah menyebabkan stres oksidatif.

Perbedaan kadar MDA pasca suplementasi zat besi dipengaruhi oleh jenis, dosis dan sediaan zat besi yang berbeda. Hal ini tergantung pada seberapa banyak zat besi yang diserap oleh tubuh. Semakin tinggi zat besi yang diberikan maka akan semakin banyak zat besi yang diserap oleh tubuh melalui jalur pasif sehingga terjadi peningkatan saturasi transferin hingga 100%. Sisa besi dibiarkan menjadi besi bebas yang tidak terikat pada transferin. Zat besi bebas ini yang dapat menjadi radikal bebas dan menyebabkan stres oksidatif. Selain hal tersebut, semakin tinggi molekul garam besi maka semakin sedikit pula besi bebas yang dilepaskan dari kompleks. Dalam suplementasi besi secara intravena menggunakan garam besi trivalen yang memiliki berat molekul lebih tinggi. Zat besi trivalen memiliki efek menyebabkan stres oksidatif yang lebih rendah jika dibandingkan dengan zat besi divalen. Namun, zat besi trivalen jarang digunakan dalam suplementasi oral karena memiliki berat molekul tinggi sehingga penyerapannya rendah (Geisser, 2011). Seperti pada penelitian Juan

Ma (2016) kadar MDA secara signifikan meningkat pada pemberian suplementasi besi (iron dextran) dengan dosis yang lebih tinggi.

Durasi pemberian zat besi juga akan mempengaruhi efektifitas dari zat besi. Seperti pada hasil penelitian Juan Ma (2016) yang membandingkan durasi pemberian zat besi selama 2 minggu dan 4 minggu, hasilnya pada durasi 4 minggu mengalami peningkatan kadar *malondialdehyde* yang lebih signifikan. Hasil penelitian ini sama dengan hasil penelitian Erlyn (2016) yang menyatakan bahwa semakin lama pemberian ferro sulfat dapat meningkatkan kadar MDA. Pemberian suplementasi besi ferrous fumarat 200 mg 3 kali dalam seminggu selama 3 bulan juga meningkatkan kadar MDA (Jalambo, 2016). Hal ini terjadi karena pada kondisi anemia defisiensi besi mengalami penurunan kadar hemoglobin dan penurunan kadar feritin. Selama suplementasi besi kadar hemoglobin akan mengalami peningkatan lebih dahulu dan penyimpanan zat besi (feritin) akan terisi dengan sangat lambat. Semakin lama durasi pemberian zat besi maka kadar feritin juga akan semakin meningkat. Sehingga lama kelamaan kapasitas penyimpanan zat besi akan penuh dan akan mengakibatkan terbentuknya besi bebas. Besi bebas akan menyebabkan pembentukan ROS seperti OH^- yang berbahaya bagi tubuh. Semakin lama, produksi ROS akan semakin meningkat dan menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid sehingga terjadilah stres oksidatif.

Stres oksidatif pasca suplementasi zat besi juga dipengaruhi oleh kondisi sebelum diberikan suplementasi zat besi. Pemberian suplementasi besi pada wanita hamil non-anemia maupun anemia sama-sama meningkatkan stres oksidatif namun pada wanita hamil anemia tidak setinggi pada wanita hamil non anemia (Rejendran, 2020). Pemberian suplementasi besi pada defisiensi besi

juga menghasilkan kadar MDA yang lebih tinggi daripada pada anemia defisiensi besi (Altun, 2014). Penelitian lain yang dilakukan oleh Viteri; *et al* (2012) dengan subjek ibu hamil non-anemia yang diberikan zat besi oral harian selama 8 minggu juga mengalami peningkatan kadar MDA dan pada ibu hamil non-anemia yang menerima zat besi mingguan mengalami peningkatan kadar hemoglobin yang signifikan tanpa mempengaruhi stres oksidatif. Hasil penelitian Abdelgawad; *et al* (2021) menunjukkan bahwa suplementasi besi mingguan sebagai profilaksis pada wanita hamil non-anemia sama efektifnya dengan suplementasi harian dan memiliki efek samping lebih rendah. Pada kondisi non-anemia maupun defisiensi besi memiliki kadar hemoglobin yang cenderung normal dan lebih tinggi dibandingkan kadar hemoglobin pada anemia. Sehingga setelah diberikan suplementasi besi akan lebih cepat membentuk feritin dan lama kelamaan akan membentuk besi bebas yang dapat menginisiasi stres oksidatif.

Hubungan antara anemia dengan stres oksidatif dipengaruhi oleh beberapa hal, seperti usia, kondisi, dan adanya penyakit penyerta. Pengaruh suplementasi zat besi terhadap stres oksidatif dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti seberapa parah anemia yang dialami, durasi pemberian dan dosis pemberian zat besi.

BAB 6

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil *literature review* dari 10 jurnal, dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut:

1. Kadar *malondialdehyde* (MDA) sebagai penanda stres oksidatif pada kondisi anemia defisiensi zat besi lebih tinggi dibandingkan non-anemia.
2. Penggunaan zat besi pada anemia defisiensi besi secara tepat dapat meningkatkan kadar hemoglobin dan menurunkan kadar MDA
3. Suplementasi besi berlebih mampu meningkatkan kadar malondialdehyde (MDA)
4. Pengaruh suplementasi zat besi terhadap peningkatan kadar MDA sebagai penanda stres oksidatif dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu : durasi pemberian, dosis dan jenis zat besi, serta keparahan anemia.

6.2 Saran

Berikut saran yang disampaikan penulis bagi beberapa pihak, diantaranya yaitu :

- a. Bagi peneliti selanjutnya disarankan melakukan penelitian terkait pengaruh zat besi terhadap stres oksidatif untuk mengetahui apakah pemberian zat besi di Indonesia sudah baik tanpa menimbulkan stres oksidatif

- b. Bagi tenaga kesehatan untuk selalu melakukan pemeriksaan kadar Hb sebelum memberikan zat besi agar bisa menyesuaikan dosis dan durasi pemberian zat besi yang tepat
- c. Bagi penderita anemia disarankan agar mengonsumsi zat besi sesuai anjuran tenaga kesehatan dan menghindari membeli zat besi tanpa anjuran tenaga kesehatan agar tidak menimbulkan efek samping

DAFTAR PUSTAKA

- Adriani dan Wirjatmadi. 2012. Peranan Gizi dalam Siklus Kehidupan. Kencana. Jakarta.
- Cassat J.E., Skaar E.P. 2013. Iron in infection and immunity. Cell Host Microbe
- Citrakesumasari. 2012. Anemia Gizi Masalah dan Pencegahannya. Kaliaka : Yogyakarta..
- Fibach E., Rachmilewitz E. 2008. The role of oxidative stress in hemolytic anemia.
- Grune T., Sommerburg O., Siems W.G. 2000. Oxidative stress in anemia. Clin. Nephrol.
- Handayani, Wiwik. 2008. Asuhan Keperawatan pada Klien dengan Gangguan Sistem Hematologi. Jakarta : Salemba Medika
- Husaini, M.A, 1989. Kecukupan Konsumsi Besi: Wanita Membutuhkan Lebih Banyak. Buletin Gizi
- Imam, M. U., Zhang, S., Ma, J., Wang, H., & Wang, F. 2017. Antioxidants mediate both iron homeostasis and oxidative stress. *Nutrients*, 9(7), 671.
- Kementerian Kesehatan RI. 2013. Riset Kesehatan Dasar 2013. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Kementerian Kesehatan RI. 2019. Riset Kesehatan Dasar 2018. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.

- King, S. M., Donangelo, C. M., Knutson, M. D., Walter, P. B., Ames, B. N., Viteri, F. E., & King, J. C. 2008. Daily supplementation with iron increases lipid peroxidation in young women with low iron stores. *Experimental Biology and Medicine*, 233(6), 701-707.
- Kurtoglu E, Ugur A, Baltaci AK, Undar L. 2003. Effect of iron supplementation on oxidative stress and antioxidant status in iron-deficiency anemia. *Biol Trace Elem Res*.
- Knutson MD, Walter PB, Ames BN, Viteri FE. 2000. Both iron deficiency and daily iron supplements increase lipid peroxidation in rats. *Journal of Nutrition*.
- Laurent S., Saei A.A., Behzadi S., Panahifar A., Mahmoudi M. 2014. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles for delivery of therapeutic agents: Opportunities and challenges. *Expert Opin. Drug Deliv*.
- Lilik Wijayanti. 2014. Hemoglobin and its influence on Change in MDA Levels after Iron Supplementation. *J Indon Med Assoc*, Volum : 64
- Lund EK, Wharf SG, Tait SJ, Johnson IT. 1999. Oral ferrous sulfate supplements increase the free radical-generating capacity of feces from healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 69: 250–5.
- Mansour, D., & Mohammed, M. 2020. Daily Versus Weekly Oral Iron Supplementation in Pregnant Women (A Randomized Controlled Clinical Trial). *Evidence Based Women's Health Journal*.

- Muhammad, M. S., Magaji, R. A., Mohammed, A., Isa, A. S., & Magaji, M. G. 2017. Effect of resveratrol and environmental enrichment on biomarkers
- Nubekti, G. 2013. Efek Suplementasi Multivitamin Mineral Terhadap Kadar Malondialdehid (MDA) Plasma Remaja Putri.
- Orozco MN. 2010. Antioxidant-rich oral supplements attenuate the effects of oral iron on in situ oxidation susceptibility of human feces. *The Journal of Nutrition* 140: 1105–1110.
- Parwarta, Made Oka. 2016. Antioksidan. Universitas Udayana
- Proverawati. 2011. Anemia dan Anemia Kehamilan. Yogyakarta : Nuha Medika
- Putri, M. C. 2016. Efek Antianemia Buah Bit (*Beta vulgaris* L.). *Jurnal Majority*, 5(4), 96-100.
- Sadikin. 2008. Radikal bebas harus dikendalikan. Media Indonesia of oxidative stress in young healthy mice. *Metabolic brain disease*, 32(1), 163-170.
- Samsu, Nur. 2018. Patogenesis Penyakit Ginjal Diabetik. Malang: UB Press
- Sari, L. R. 2011. Perbedaan pengaruh suplementasi besi peroral dan parenteral terhadap kadar *malondialdehyde* (mda) pada tikus wistar (*rattus novergicus*) hamil anemia (Doctoral dissertation, UNS (Sebelas Maret University)).
- Schmidt P.J. 2015. Regulation of iron metabolism by hepcidin under conditions of inflammation. *J. Biol. Chem.*
- Sundaram, R. C., Selvaraj, N., Vijayan, G., Bobby, Z., Hamide, A., & Dasse, N. R. 2007. Increased plasma *malondialdehyde* and fructosamine in

iron deficiency anemia: effect of treatment. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 61(10), 682-685.

Suryohudoyo P. 2000. Oksidan, Antioksidan dan Radikal bebas. Dalam: Ilmu Kedokteran Molekuler. Jakarta: Kapita Selekta, Sagung Seto.

Tiwari AK, Mahdi AA, Chandyan S, Zahra F, Godbole MM, Jaiswar SP; *et al.* 2011. Oral iron supplementation leads to oxidative imbalance in anemic women: a prospective study. *Clin Nutr.*

Tjokroprawiro, A. dkk. 2015. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam: Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Rumah Sakit Pendidikan Dr. Soetomo Surabaya. Surabaya: Universitas Airlangga.

Tsai S.F., Chen S.J., Yen H.J., Hung G.Y., Tsao P.C., Jeng M.J., Lee Y.S., Soong W.J., Tang R.B. 2014. Iron deficiency anemia in predominantly breastfed young children. *Pediatr. Neonatol.*

Viteri, F. E., Casanueva, E., Tolentino, M. C., Díaz-Francés, J., & Erazo, A. B. 2012. Antenatal iron supplements consumed daily produce oxidative stress in contrast to weekly supplementation in Mexican non-anemic women. *Reproductive Toxicology*, 34(1), 125-132.

Yuslianti, E.R. 2018. Pengantar Radikal Bebas dan Antioksidan. Yogyakarta: Penerbit Deepublish.